(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0037651**

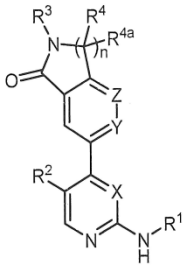
(51)[8] **C07D 401/14**; A61P 35/00; C07D 403/14; C07D 471/08; C07D 409/14; C07D 413/14; C07D 417/14; C07D 471/04; A61K 31/4035; C07D 405/14

(13) **B**

(21) 1-2018-02056
(22) 20/10/2016
(86) PCT/IB2016/001507 20/10/2016
(87) WO/2017/068412 27/04/2017
(30) 1518676.0 21/10/2015 GB; 1611351.6 30/06/2016 GB
(45) 27/11/2023 428
(43) 25/12/2018 369A
(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan
(72) Valerio BERDINI (IT); Ildiko Maria BUCK (GB); James Edward Harvey DAY (GB); Charlotte Mary GRIFFITHS-JONES (GB); Thomas Daniel HEIGHTMAN (GB); Steven HOWARD (GB); Christopher William MURRAY (GB); David NORTON (GB); Marc O'REILLY (GB); Alison Jo-Anne WOOLFORD (GB); Michael Liam COOKE (GB); David COUSIN (FR); Stuart Thomas ONIONS (GB); Jonathan Martin SHANNON (GB); John Paul WATTS (GB).
(74) Công ty TNHH Quốc tế D &N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) HỢP CHẤT BENZOLACTAM DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (0):



(0)

hoặc muối dược dụng, N-oxit hoặc chất hỗ biến của nó. Các hợp chất này là các chất ức chế ERK1/2 kinaza và sẽ hữu dụng trong việc điều trị các tình trạng do ERK1/2 làm trung gian. Do đó, các hợp chất này hữu dụng trong điều trị, cụ thể là trong điều trị bệnh ung thư. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế các hợp chất này và dược phẩm chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất benzolactam mới, dược phẩm chứa các hợp chất này và việc sử dụng các hợp chất này trong điều trị các bệnh như bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Quá trình truyền tín hiệu MAPK và vai trò của ERK1/2

Các kinaza được điều hòa bởi tín hiệu ngoại bào (ERK1/2) là các serin/threonin protein kinaza được biểu hiện ở khắp mọi nơi mà chứa thành phần then chốt trong con đường truyền tín hiệu protein kinaza được hoạt hóa bởi tác nhân phân bào (MAPK). Con đường MAPK là con đường truyền tín hiệu tế bào được bảo tồn trong quá trình tiến hóa, con đường này điều hòa nhiều quá trình tế bào khác nhau bao gồm sự tiến triển chu trình tế bào, sự di cư tế bào, sự sống sót của tế bào, sự biệt hóa, sự trao đổi chất, sự tăng sinh và sao chép. Con đường truyền tín hiệu ERK/MAPK đáp ứng sự kích thích ngoại bào của các tyrosin kinaza thụ thể bề mặt của tế bào (RTK). Khi hoạt hóa các RTK, các RAS GTPaza (K-RAS, N-RAS và H-RAS) được chuyển đổi từ trạng thái liên kết với GDP không hoạt động sang trạng thái liên kết với GTP hoạt động. Các RAS được hoạt hóa phosphoryl hóa và nhờ đó hoạt hóa RAF (A-RAF, B-RAF và C-RAF), đến lượt chúng phosphoryl hóa và hoạt hóa kinaza MEK đặc hiệu kép (MEK1/2). Tiếp đó, MEK được hoạt hóa phosphoryl hóa và hoạt hóa ERK1/2. Khi hoạt hóa, ERK1/2 hoạt hóa nhiều cơ chất ở nhân và tế bào chất. Hiện có hơn 200 cơ chất của ERK1/2 được biết đến, bao gồm các yếu tố phiên mã, các kinaza, các phosphataza và protein bộ xương tế bào (Roskoski, Pharmacol. Res. 2012; 66: 105-143).

Một số isozym của ERK đã được nhận diện (ERK1, ERK2, ERK3/4, ERK5, ERK7) nhưng hai isozym được nghiên cứu rộng rãi nhất là ERK1 và ERK2: xem tài liệu: R. Roberts, J. Exp. Pharm., The extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway: a potential therapeutic target in hypertension, 2012: 4, 77-83, và Cargnello et al., Microbiol. & Mol. Biol. Rev., Activation and Function of the MAPKs and Their Substrates, the MAPK-Activiated Protein Kinases 2011, 50-83.

Sự điều hòa lên quá trình truyền tín hiệu ERK1/2 ở bệnh ung thư

Hoạt tính của ERK1/2 thường được điều hòa lên ở bệnh ung thư, dẫn đến việc hoạt hóa các đột biến trong các thành phần ngược dòng của con đường MAPK. Khoảng 30% trường hợp ung thư ở người có chứa các đột biến RAS hoạt hóa (Roberts and Der, Oncogene. 2007; 26: 3291–3310). K-RAS là dạng đồng chức năng bị đột biến thường xuyên nhất và bị đột biến ở 22% trong số các trường hợp khối u. Các đột biến KRAS đặc biệt phổ biến ở caxinom tuyến tụy (70-90%), caxinom tế bào không nhỏ (10-20%) và ung thư kết trực tràng (25-35%) (Neuzillet et al., 2014. Pharmacol. Ther. 141; 160-171). Các đột biến N-RAS và H-RAS xuất hiện ở 8% và 3% các trường hợp ung thư, tương ứng (Prior et al., Cancer Res. 2012; 72 (10); 2457-2467). Đáng chú ý, các đột biến N-RAS hoạt hóa đã được báo cáo trong 15-20% trường hợp u melanin. Hơn nữa, việc các đột biến B-RAF hoạt hóa xảy ra ở 8% các khối u và đặc biệt phổ biến ở u melanin (50-60%), ung thư tuyến giáp dạng nhú (40-60%), ung thư kết trực tràng (5-10%) và ung thư phổi tế bào không nhỏ (3-5%) (Neuzillet et al., 2014. Pharmacol. Ther. 141; 160-171). Ngoài sự xuất hiện của các đột biến RAS và RAF hoạt hóa, con đường truyền tín hiệu MAPK cũng có thể được điều hòa lên trong bệnh ung thư do sự biểu hiện quá mức hoặc hoạt hóa đột biến của RTKS ngược dòng như EGFR (Lynch et al., N Engl J Med. 2004; 350: 2129–2139), HER2 (Stephens et al., Nature. 2004; 431: 525-526) và FGFR (Ahmed et al, Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Res. 2012; 1823: 850-860).

Có nhiều cơ chế để quá trình truyền tín hiệu ERK1/2 sai lệch có thể góp phần vào sự tiến triển của bệnh ung thư. Khi hoạt hóa, ERK1/2 phosphoryl hóa và hoạt hóa một loạt các yếu tố phiên mã tham gia thúc đẩy quá trình tăng sinh và biệt hóa tế bào, như c-Fos (Murphy et al., Nat. Cell Biol. 2002: 4 (8):556-64) và ELK-1 (Gille et al., EMBO J.1995; 14 (5):951-62). Ngoài ra, quá trình truyền tín hiệu ERK1/2 được biết là thúc đẩy sự tiến triển chu kỳ tế bào thông qua nhiều cơ chế, bao gồm cơ chế gây cảm ứng các xyclin kiểu D và cơ chế ức chế của chất ức chế kinaza phụ thuộc vào xyclin $p27^{KIP1}$ (Kawada et al., Oncogene. 1997; 15: 629 – 637, Lavoie et al., J. Biol.Chem. 1996; 271: 20608-20616). Hơn nữa, quá trình truyền tín hiệu ERK1/2 có thể thúc đẩy sự sống sót của tế bào bằng cách điều hòa một loạt các protein chết theo chương trình. ví dụ về các cơ chế như vậy bao gồm sự ức chế phụ thuộc ERK1/2 của các protein thuộc họ BCL-2 gây quá trình chết theo chương trình BIM1 và BAD (She et al., J. Biol Chem. 2002; 277: 24039-24048. Ley et al., J. Biol. Chem.2003; 278: 18811–18816) và sự ổn định phụ

thuộc ERK1/2 của các protein chống lại sự chết theo chương trình như MCL-1 (Domina et al., Oncogene. 2004; 23: 5301-5315).

Vai trò của ERK1/2 trong việc kháng lại chất ức chế MAPK

Một loạt các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh rằng sự ức chế con đường MAPK ngăn chặn sự phát triển của các dòng tế bào ung thư chứa các đột biến B-Raf hoặc Ras (Friday & Adjei, Clin. Cancer Res. 2008; 14: 342-346). Các chất ức chế RAF vemurafenib và dabrafenib, và chất ức chế MEK trametinib được chấp thuận lâm sàng để điều trị u melanin đột biến BRAF. Các tác nhân này gây ra các phản ứng mạnh mẽ chống lại khối u ở đa số đối tượng bệnh, mặc dù thời gian đáp ứng là ngắn, do sự khởi đầu của quá trình kháng thuốc mắc phải (Chapman et al., N. Engl. J. Med. 2011; 364 2507–2516. Hauschild et al., Lancet. 2012; 380: 358–365. Solit và Rosen, N Engl J Med. 2011; 364 (8): 772-774. Flaherty et al., N. Engl. J. Med. 2012; 367: 1694-1703). Nhiều cơ chế kháng chất ức chế B-RAF mắc phải đã được xác định. Các cơ chế này bao gồm sự điều hòa lên hoặc hoạt hóa các hoạt chất MEK thay thế như C-RAF hoặc COT1 (Villanueva et al., Cancer Cell. 2010; 18:683–95. Johannessen et al., Nature. 2010; 468: 968–72), sự điều hòa lên quá trình truyền tín hiệu RTK hoặc NRAS (Nazarian et al., Nature. 2010; 468:973–7), và sự khởi phát các đột biến hoạt hóa MEK (Wagle et al., J Clin Oncol. 2011; 29:3085–96). Các cơ chế kháng chất ức chế MEK bao gồm sự xuất hiện của các đột biến MEK mà làm giảm liên kết của thuốc hoặc tăng cường hoạt tính MEK nội tại (Emery et al., Proc Natl. Acad. Sci. 2009; 106: 20411-20416. Wang et al., Cancer Res. 2011; 71: 5535-5545), và sự khuyếch đại BRAF hoặc KRAS (Little et al., Biochem Soc. Trans. 2012; 40(1): 73-8). Đặc điểm chung của cơ chế kháng chất ức chế RAF hoặc MEK là sự hoạt hóa lại quá trình truyền tín hiệu ERK1/2, mà làm tăng sinh và sống sót của tế bào với sự có mặt của các chất ức chế. Dựa trên quan sát này, có gợi ý rằng sự ức chế ERK1/2 trực tiếp có thể là phương pháp tiếp cận điều trị hiệu quả để khắc phục được sự kháng chất ức chế RAF hoặc MEK. Có bằng chứng tiền lâm sàng cho thấy sự ức chế ERK1/2 khắc phục được sự kháng chất ức chế RAF hoặc MEK (Hatzivassiliou et al., Mol Cancer Ther. 2012; 11(5):1143-54.Morris et al., Cancer Discov. 2013; 3 (7):742-50)

Các bệnh bổ sung

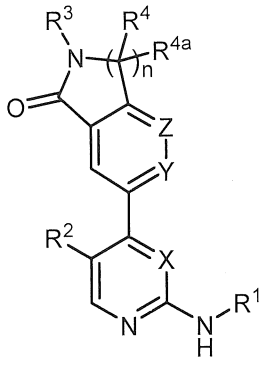
Ngoài bệnh ung thư, quá trình truyền tín hiệu ERK1/2 bất thường cũng đã được báo cáo trong các bệnh khác, bao gồm bệnh tim mạch (Muslin, Clin. Sci. 2008; 115:

203–218), bệnh Alzheimer (Giovannini et al., Neuroscience. 2008; 153: 618–633), bệnh thận đa nang (Omori et al., J Am Soc Nephrol. 2006; 17:1604–1614), bệnh suyễn (Duan et al., J Immunol. 2004; 172: 7053–7059) và bệnh khí phế thũng (Mercer et al., J. Biol. Chem. 2004; 279: 17690–17696).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các hợp chất hữu ích trong điều trị, đặc biệt trong điều trị bệnh ung thư. Các hợp chất này là chất ức chế ERK1/2 kinaza và sẽ có ích trong điều trị các tình trạng qua trung gian ERK1/2.

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế (phương án 0.1), hợp chất được đề xuất có công thức (0):



(0)

hoặc muối dược dụng, N-oxit hoặc chất hỗ biến của nó; trong đó:

n là 1 hoặc 2;

X là CH hoặc N;

Y được chọn từ CH và C-F;

Z được chọn từ C-R^z và N;

R^z được chọn từ hydro; halogen; metoxy; và C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy hoặc metoxy;

R^1 được chọn từ:

-$(Alk^1)_t$-Cyc^1; trong đó t bằng 0 hoặc 1; và Alk^1 là nhóm alkylen C_{1-4} mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm hydroxy; và

- các nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-6} mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^5 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; và xyano; và trong đó 1 hoặc

2 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O hoặc N;

Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ (a) các nhóm dị vòng và vòng cacbon một vòng hoặc hai vòng không thơm có từ 3 đến 9 cạnh chứa 0, 1, 2, hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S, S(O) và $S(O)_2$; (b) các nhóm heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại trong đó một nguyên tử là N và các nguyên tử khác, khi có mặt, được chọn từ O, N và S; và (c) các nhóm vòng cacbon một vòng có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó mỗi nhóm vòng (a), (b) và (c) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; amino; $NH(Hyd^1)$; $N(Hyd^1)_2$; $O\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd^1$ và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm $C_{1\text{-}4}$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy;

R^2 được chọn từ hydro; halogen; và các nhóm hydrocacbon $C_{1\text{-}3}$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R^3 là hydro hoặc nhóm $L^1\text{-}R^7$;

R^4 được chọn từ hydro; metoxy; và $C_{1\text{-}3}$ alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, amino, mono- hoặc di-$C_{1\text{-}2}$ alkylamino, nhóm amino vòng hoặc metoxy; trong đó nhóm amino vòng là nhóm dị vòng no có từ 4-7 cạnh chứa thành phần trên vòng là nitơ và tùy ý thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại thứ hai được chọn từ O, N và S, trong đó nhóm amino vòng được liên kết thông qua thành phần trên vòng là nitơ của nó với $C_{1\text{-}2}$ alkyl, và trong đó nhóm amino vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm metyl; với điều kiện là chỉ có một nhóm R^4 có thể là nhóm khác với hydro hoặc metyl;

R^{4a} được chọn từ hydro và nhóm $C_{1\text{-}3}$ alkyl;

L^1 được chọn từ liên kết; Alk^2, $Alk^2\text{–}O$ và $Alk^2\text{-}C(=O)$ trong đó Alk^2 là nhóm alkylen $C_{1\text{-}4}$ mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy, metoxy, amino, metylamino, dimetylamino và flo;

R^7 được chọn từ:

- hydro;
- CO_2H;
- NR^8R^9;

- nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và

- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11};

R^8 được chọn từ hydro và nhóm hydrocacbon C_{1-4}, nhóm hydrocacbon C_{1-4} này tùy ý được thế bằng 1-2 phần tử thế được chọn từ hydroxy, amino, mono- C_{1-4} alkylamino, di-C_{1-4} alkylamino, và các vòng dị vòng no có từ 4-7 cạnh chứa 1-2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, trong đó mono- C_{1-4} alkylamino, di-C_{1-4} alkylamino, và các vòng dị vòng no có từ 4-7 cạnh mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1-2 nhóm thế hydroxy hoặc C_{1-3} alkyl;

R^9 được chọn từ:

- hydro;

- nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và

- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả

các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11};

hoặc NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng có từ 4 đến 12 thành phần trên vòng trong đó, ngoài nguyên tử nitơ của NR^8R^9, nhóm dị vòng tùy ý chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng nữa là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10};

R^{10} được chọn từ:

- halogen; hydroxy; oxo; xyano;
- OR^{12} trong đó R^{12} là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng halogen;
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 7 thành phần trên vòng trong đó 0, 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13} được chọn từ hydroxy; halogen; xyano; amino; -NH(Hyd^1); -N(Hyd^1)$_2$; và –$(O)_v$-Hyd^1 trong đó v là 0 hoặc 1; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11}; và
- các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 7 thành phần trên vòng trong đó 0, 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}; và

R^{11} được chọn từ hydro và nhóm hydrocacbon C_{1-4};

với điều kiện rằng hợp chất này không phải là 6-benzyl-3-{2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin-5(6H)-on và 3-{2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin-5(6H)-on và các muối và các chất hỗ biến của chúng.

Các khía cạnh và các phương án cụ thể của sáng chế được nêu trong các phương án từ 0.2 đến 1.179 dưới đây.

0.2 Hợp chất theo phương án 0.1 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ (a) các nhóm dị vòng và vòng cacbon một vòng hoặc hai vòng không thơm có từ 3 đến 9 cạnh chứa 0, 1, 2, hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S và $S(O)_2$; (b) các nhóm heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại trong đó một nguyên tử là N và các nguyên tử khác, khi có mặt, được chọn từ O, N và S; và (c) các nhóm vòng cacbon một vòng có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó mỗi nhóm vòng (a), (b) và (c) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; amino; $NH(Hyd^1)$; $N(Hyd^1)_2$; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

0.3 Hợp chất theo phương án 0.1 hoặc 0.2 trong đó R^{4a} là metyl.

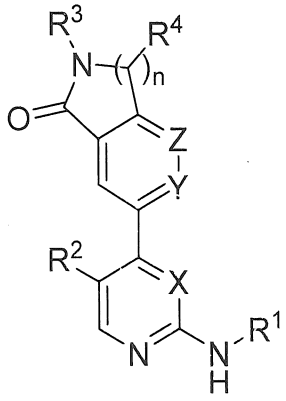
0.4 Hợp chất theo phương án 0.1 hoặc 0.2 trong đó R^{4a} là hydro.

0.5 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 0.4 trong đó R^{10} được chọn từ:

- halogen; hydroxy; oxo; xyano;
- OR^{12} trong đó R^{12} là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng halogen;
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 7 thành phần trên vòng trong đó 0, 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13} được chọn từ hydroxy; halogen; xyano và $-(O)_v$-Hyd^1 trong đó v là 0 hoặc 1; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11}; và

- các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 7 thành phần trên vòng trong đó 0, 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}.

1.0 Hợp chất có công thức (1):



(1)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó; trong đó:

n là 1 hoặc 2;

X là CH hoặc N;

Y được chọn từ CH và C-F;

Z được chọn từ C-R^z và N;

R^z được chọn từ hydro; halogen; metoxy; và C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy hoặc metoxy;

R^1 được chọn từ:

-$(Alk^1)_t$-Cyc^1; trong đó t bằng 0 hoặc 1; và Alk^1 là nhóm alkylen C_{1-4} mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm hydroxy; và

- các nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-6} mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^5 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; và xyano; và trong đó 1 hoặc 2 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O hoặc N;

Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ (a) các nhóm dị vòng và vòng cacbon một vòng hoặc hai vòng không thơm có từ 3 đến 9 cạnh chứa 0, 1, 2, hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S và $S(O)_2$; (b) các nhóm heteroaryl một vòng

có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại trong đó một nguyên tử là N và các nguyên tử khác, khi có mặt, được chọn từ O, N và S; và (c) các nhóm vòng cacbon một vòng có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó mỗi nhóm vòng (a), (b) và (c) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; amino; NH(Hyd^1); N(Hyd^1)$_2$; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy;

R^2 được chọn từ hydro; halogen; và các nhóm hydrocacbon C_{1-3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R^3 là hydro hoặc nhóm L^1-R^7;

R^4 được chọn từ hydro; metoxy; và C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, amino, mono- hoặc di-C_{1-2} alkylamino, nhóm amino vòng hoặc metoxy; trong đó nhóm amino vòng là nhóm dị vòng no có từ 4-7 cạnh chứa thành phần trên vòng là nitơ và tùy ý thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại thứ hai được chọn từ O, N và S, trong đó nhóm amino vòng được liên kết thông qua thành phần trên vòng là nitơ của nó với C_{1-2} alkyl, và trong đó nhóm amino vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm metyl; với điều kiện là chỉ có một nhóm R^4 có thể là nhóm khác với hydro hoặc metyl;

L^1 được chọn từ liên kết; Alk^2, Alk^2–O và Alk^2-C(=O) trong đó Alk^2 là nhóm alkylen C_{1-4} mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy, metoxy, amino, metylamino, dimetylamino và flo;

R^7 được chọn từ:

- hydro;
- CO_2H;
- NR^8R^9;
- nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và

- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11};

R^8 được chọn từ hydro và nhóm hydrocacbon C_{1-4}, nhóm hydrocacbon C_{1-4} này tùy ý được thế bằng 1-2 phần tử thế được chọn từ hydroxy, amino, mono- C_{1-4} alkylamino, di-C_{1-4} alkylamino, và các vòng dị vòng no có từ 4-7 cạnh chứa 1-2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, trong đó mono- C_{1-4} alkylamino, di-C_{1-4} alkylamino, và các vòng dị vòng no có từ 4-7 cạnh mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1-2 nhóm thế hydroxy hoặc C_{1-3} alkyl;

R^9 được chọn từ:

- hydro;
- nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11};

hoặc NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng có từ 4 đến 12 thành phần trên vòng trong đó, ngoài nguyên tử nitơ của NR^8R^9, nhóm dị vòng tùy ý chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng

nữa là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10};

R^{10} được chọn từ:

- halogen; hydroxy; oxo; xyano;
- OR^{12} trong đó R^{12} là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng halogen;
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 7 thành phần trên vòng trong đó 0, 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13} được chọn từ hydroxy; halogen; xyano; và $-(O)_v$-Hyd^1 trong đó v là 0 hoặc 1; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11}; và
- các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 7 thành phần trên vòng trong đó 0, 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}; và

R^{11} được chọn từ hydro và nhóm hydrocacbon C_{1-4};

với điều kiện rằng hợp chất này không phải là 6-benzyl-3-{2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin-5(6H)-on và 3-{2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin-5(6H)-on và các muối và các chất hỗ biến của chúng.

1.01 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.0 trong đó R^1 được chọn từ:

-$(Alk^1)_t$-Cyc^1; trong đó t bằng 0 hoặc 1; và Alk^1 là nhóm alkylen C_{1-4} mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm hydroxy; và

- các nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-6} mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^5 được chọn từ hydroxy; oxo; và flo; và trong đó 1 hoặc 2 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O hoặc N;

1.02 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.01 trong đó R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.03 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.02 trong đó R^8 được chọn từ hydro và nhóm hydrocacbon C_{1-4} tùy ý được thế bằng hydroxy.

1.04 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.03 trong đó, khi R^{10} được chọn từ:

- halogen; hydroxy; oxo; xyano;
- OR^{12} trong đó R^{12} là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng halogen;
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 thành phần trên vòng trong đó 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13} được chọn từ hydroxy; halogen; xyano; và $-(O)_v$-Hyd^1 trong đó v là 0 hoặc 1; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11}; và
- các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 thành phần trên vòng trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}; và

R^{11} được chọn từ hydro và nhóm hydrocacbon C_{1-4}.

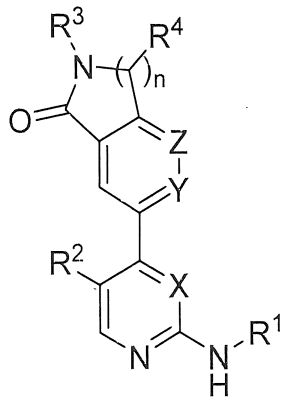
1.05 Hợp chất theo phương án 1.04 trong đó, khi R^{10} được chọn từ:

- halogen; hydroxy; oxo; xyano;
- OR^{12} trong đó R^{12} là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng halogen;
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 thành phần trên vòng trong đó 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13} được chọn từ hydroxy; halogen; xyano; và $-(O)_v$-Hyd^1 trong đó v là 0 hoặc 1; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11}; và
- các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 thành phần trên vòng trong đó 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}; và

R^{11} được chọn từ hydro và nhóm hydrocacbon C_{1-4}.

1.06 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.05 trong đó, khi Z là C-R^z, R^z được chọn từ hydro; halogen; metoxy; và C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxyl.

1.1 Hợp chất có công thức (1):



(1)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó; trong đó:

n là 1 hoặc 2;

X là CH hoặc N;

Y được chọn từ CH và C-F;

Z được chọn từ C-R^z và N;

R^z được chọn từ hydro; halogen; và C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy hoặc metoxy;

R^1 được chọn từ:

- -$(Alk^1)_t$-Cyc^1; trong đó t bằng 0 hoặc 1; và Alk^1 là nhóm alkylen C_{1-4} mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm hydroxy; và
- các nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-6} mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^5 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; và trong đó 1 hoặc 2 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O hoặc N;

Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ (a) các nhóm dị vòng và vòng cacbon một vòng hoặc hai vòng không thơm có từ 3 đến 9 cạnh chứa 0, 1, 2, hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S và $S(O)_2$; (b) các nhóm heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại trong đó một nguyên tử là N và các nguyên tử khác, khi có mặt, được chọn từ O, N và S; và (c) các nhóm vòng cacbon một vòng có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó mỗi nhóm vòng (a), (b) và (c) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy;

R^2 được chọn từ hydro; halogen; và các nhóm hydrocacbon C_{1-3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R^3 là hydro hoặc nhóm L^1-R^7;

R^4 được chọn từ hydro và C_{1-2} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, amino, mono- hoặc di-C_{1-2} alkylamino, nhóm amino vòng hoặc metoxy; trong đó nhóm amino vòng là nhóm dị vòng no có từ 4-7 cạnh chứa thành phần trên vòng là nitơ và tùy ý thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại thứ hai được chọn từ O, N và S, trong đó nhóm amino

vòng được liên kết thông qua thành phần trên vòng là nitơ của nó với C_{1-2} alkyl, và trong đó nhóm amino vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm metyl; với điều kiện là chỉ có một nhóm R^4 có thể là nhóm khác với hydro hoặc metyl;

L^1 được chọn từ liên kết; Alk^2, Alk^2–O và Alk^2-C(=O) trong đó Alk^2 là nhóm alkylen C_{1-4} mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy, metoxy, amino, metylamino, dimetylamino và flo;

R^7 được chọn từ:

- hydro;
- CO_2H;
- NR^8R^9;
- nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11};

R^8 được chọn từ hydro và nhóm hydrocacbon C_{1-4} tùy ý được thế bằng hydroxy;

R^9 được chọn từ:

- hydro;
- nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và

- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11};

hoặc NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng có từ 4 đến 12 thành phần trên vòng trong đó, ngoài nguyên tử nitơ của NR^8R^9, nhóm dị vòng tùy ý chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng nữa là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10};

R^{10} được chọn từ:

- halogen; hydroxy; oxo; xyano;
- OR^{12} trong đó R^{12} là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng halogen;
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 thành phần trên vòng trong đó 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13} được chọn từ hydroxy; halogen; xyano; và $-(O)_v$-Hyd^1 trong đó v là 0 hoặc 1; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11}; và
- các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 thành phần trên vòng trong đó 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}; và

R^{11} được chọn từ hydro và nhóm hydrocacbon C_{1-4};

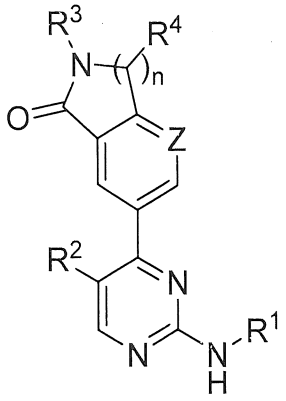
với điều kiện rằng hợp chất này không phải là 6-benzyl-3-{2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin-5(6H)-on và 3-{2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin-5(6H)-on và các muối và các chất hỗ biến của chúng.

1.2 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.1 trong đó X là N.

1.2A Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.1 trong đó X là CH.

1.3 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.2 trong đó Y là CH.

1.4 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.1 có công thức tổng quát (2):



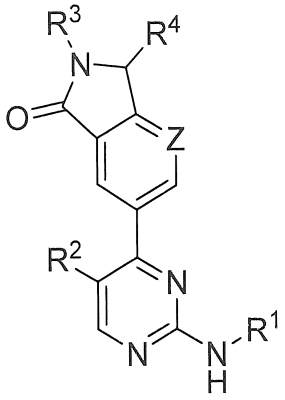
(2)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó; trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, Z và n như được định nghĩa trong phương án bát kỳ trong số các Phương án 0.1 đến 1.1.

1.5 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.4 trong đó n là 1.

1.6 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.4 trong đó n là 2.

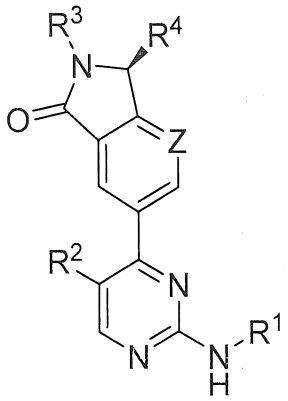
1.7 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.1 có công thức tổng quát (3):



(3)

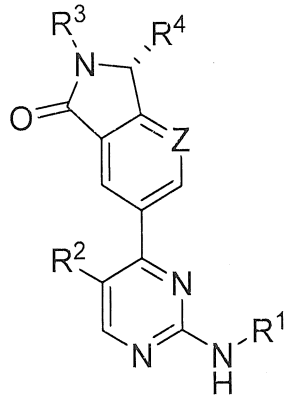
hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó; trong đó R^1, R^2, R^3, R^4 và Z là như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.1.

1.7A Hợp chất theo phương án 1.7 trong đó hợp chất có cấu trúc (3A):



(3A)

1.7B Hợp chất theo phương án 1.7 trong đó hợp chất có cấu trúc (3B):



(3B)

1.8 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.7 trong đó R^1 được chọn từ:

- $-(Alk^1)_t-Cyc^1$; trong đó t bằng 0 hoặc 1; và Alk^1 là nhóm alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh C_{1-2} tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm hydroxy; và

- các nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-6} mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^5 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; và trong đó 1 hoặc 2 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O hoặc N.

1.9 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.7 trong đó R^1 được chọn từ:

- $-(Alk^1)_t-Cyc^1$; trong đó t là 0; và

- các nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-6} mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^5 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; và trong đó 1 hoặc 2 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O hoặc N.

1.10 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.7 trong đó R^1 được chọn từ:

- $-(Alk^1)_t-Cyc^1$; trong đó t là 0; và

- các nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-6} mà không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế hydroxy; và trong đó 1 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O.

1.11 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.7 trong đó R^1 được chọn từ:

- $-(Alk^1)_t-Cyc^1$; trong đó t là 0; và

- các nhóm hydrocacbon không vòng C_{3-6} mà không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế hydroxy; và trong đó 1 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O.

1.12 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.7 trong đó R^1 được chọn từ:

- $-(Alk^1)_t-Cyc^1$; trong đó t là 0; và

- các nhóm hydrocacbon không vòng C_{3-5} mà không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế hydroxy; và trong đó 1 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O.

1.13 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.7 trong đó R^1 được chọn từ các nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-6} mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^5 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; và trong đó 1 hoặc 2 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O hoặc N.

1.14 Hợp chất theo phương án 1.13 trong đó R^1 được chọn từ các nhóm hydrocacbon không vòng C_{2-6} mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^5 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; và trong đó 1 hoặc 2 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O hoặc N.

1.15 Hợp chất theo phương án 1.14 trong đó R^1 được chọn từ các nhóm hydrocacbon không vòng C_{3-6} mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^5 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; và trong đó 1 hoặc 2 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O hoặc N.

1.16 Hợp chất theo phương án 1.15 trong đó R^1 được chọn từ các nhóm hydrocacbon không vòng C_{3-5} mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^5 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; và trong đó 1 hoặc 2 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O hoặc N.

1.17 Hợp chất theo phương án 1.16 trong đó R^1 được chọn từ các nhóm hydrocacbon không vòng C_{3-4} mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^5 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; và trong đó 1 hoặc 2 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O hoặc N.

1.17A Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.8, 1.9, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16 và 1.17 trong đó có 0, 1 hoặc 2 phần tử thế R^5 có mặt trong R^1.

1.17B Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.8, 1.9, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16 và 1.17 trong đó có 0 phần tử thế R^5 có mặt trong R^1.

1.17B Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.8, 1.9, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16 và 1.17 trong có 1 phần tử thế R^5 có mặt trong R^1.

1.17C Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.8, 1.9, 1.13, 1.14, 1.15, 1.16 và 1.17 trong đó có 2 phần tử thế R^5 có mặt trong R^1.

1.18 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.17A trong đó, khi R^1 chứa hoặc bao gồm nhóm hydrocacbon không được thế hoặc được thế, nhóm hydrocacbon này được chọn từ các nhóm alkyl và alkenyl không được thế hoặc được thế.

1.19 Hợp chất theo phương án 1.18 trong đó nhóm hydrocacbon này được chọn từ các nhóm alkyl không được thế hoặc được thế.

1.20 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.13 đến 1.19 trong đó các nhóm hydrocacbon không vòng này mà không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^5 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; và trong đó 1 hoặc 2 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O hoặc N.

1.21 Hợp chất theo phương án 1.20 trong đó các nhóm hydrocacbon không vòng này mà không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^5 được chọn từ hydroxy; oxo; và flo; và trong đó 1 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O.

1.22 Hợp chất theo phương án 1.21 trong đó các nhóm hydrocacbon không vòng này mà không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^5 được chọn từ hydroxy; và trong đó 1 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O.

1.23 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.7 trong đó R^1 được chọn từ Cyc^1; isopropyl; *tert*-butyl; 1,3-dihydroxy-prop-2-yl; 2,3-dihydroxy-prop-1-yl và 2-metoxyetyl.

1.24 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.7 trong đó R^1 được chọn từ $-(Alk^1)_t-Cyc^1$; trong đó t bằng 0 hoặc 1; và Alk^1 là nhóm alkylen C_{1-4} mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm hydroxy.

1.25 Hợp chất theo phương án 1.24 trong đó R^1 được chọn từ $-(Alk^1)_t-Cyc^1$; trong đó t bằng 0 hoặc 1; và Alk^1 là nhóm CH_2, $CH(CH_3)$ hoặc CH_2CH_2.

1.26 Hợp chất theo phương án 1.25 trong đó t là 0 và do đó R^1 là Cyc^1.

1.26A Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.7 trong đó t là 0 và do đó R^1 là Cyc^1.

1.27 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.12 và 1.23 đến 1.26 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-i) các nhóm vòng cacbon không thơm một vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 9 cạnh (ví dụ các nhóm xycloalkyl);

(a-ii) các nhóm vòng cacbon không thơm (ví dụ no) một vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 9 cạnh chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S và $S(O)_2$;

(b) các nhóm heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại trong đó một nguyên tử là N và các nguyên tử khác, khi có mặt, được chọn từ O, N và S; và

(c) các nhóm phenyl;

trong đó mỗi nhóm vòng (a-i), (a-ii), (b) và (c) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.27A Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.12 và 1.23 đến 1.26 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-i) các nhóm vòng cacbon không thơm một vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 9 cạnh (ví dụ các nhóm xycloalkyl);

(a-ii) các nhóm vòng cacbon không thơm (ví dụ no) một vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 9 cạnh chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S và $S(O)_2$;

(b) các nhóm heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại trong đó một nguyên tử là N và các nguyên tử khác, khi có mặt, được chọn từ O, N và S; và

(c) các nhóm phenyl;

trong đó mỗi nhóm vòng (a-i), (a-ii), (b) và (c) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; N(Hyd^1)$_2$; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.27B Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.12 và 1.23 đến 1.26 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-i) các nhóm vòng cacbon không thơm một vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 9 cạnh (ví dụ các nhóm xycloalkyl);

(a-ii) các nhóm vòng cacbon không thơm (ví dụ no) một vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 9 cạnh chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S và $S(O)_2$;

(b) các nhóm heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại trong đó một nguyên tử là N và các nguyên tử khác, khi có mặt, được chọn từ O, N và S; và

(c) các nhóm phenyl;

trong đó mỗi nhóm vòng (a-i), (a-ii), (b) và (c) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; $N(Hyd^1)_2$; $O\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd^1$ và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.27C Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.12 và 1.23 đến 1.26 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-i) các nhóm vòng cacbon không thơm một vòng có 3, 4, 5, hoặc 6 cạnh (ví dụ các nhóm C_{3-6} xycloalkyl);

(a-ii) các nhóm dị vòng hai vòng có 7 cạnh và một vòng không thơm (ví dụ no) có từ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S và $S(O)_2$;

(b) các nhóm heteroaryl một vòng có 5, hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại trong đó một nguyên tử là N và các nguyên tử khác, khi có mặt, được chọn từ O, N và S; và

(c) các nhóm phenyl;

trong đó mỗi nhóm vòng (a-i), (a-ii), (b) và (c) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; $N(Hyd^1)_2$; $O\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd^1$ và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.27D Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.12 và 1.23 đến 1.26 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-i) các nhóm vòng cacbon không thơm một vòng có 3, 4, 5, hoặc 6 cạnh (ví dụ các nhóm C_{3-6} xycloalkyl) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; $N(Hyd^1)_2$ (ví dụ $-NMe_2$); O-Hyd^1 (ví dụ metoxy); -C(=O)-Hyd^1 (ví dụ -C(=O)-metyl); -C(=O)-O-Hyd^1 (ví dụ -C(=O)-O-^{t}Bu) và Hyd^1 (ví dụ metyl, iso-propyl); trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl;

(a-ii) các nhóm dị vòng hai vòng có 7 cạnh và một vòng không thơm (ví dụ no) có từ có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S và $S(O)_2$ không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ oxo; O-Hyd^1 (ví dụ metoxy); và Hyd^1 (ví dụ metyl, etyl); trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4};

(b) các nhóm heteroaryl một vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại trong đó một nguyên tử là N và các nguyên tử khác, khi có mặt, được chọn từ O, N và S; và

(c) các nhóm phenyl không được thế.

1.28 Hợp chất theo phương án 1.27 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-i) các nhóm vòng cacbon không thơm một vòng có từ 3 đến 7 cạnh (ví dụ các nhóm xycloalkyl);

(a-ii) các nhóm dị vòng một vòng không thơm (ví dụ no) có từ có 4 đến 7 cạnh và các nhóm dị vòng hai vòng có từ 7 đến 9 cạnh, trong đó các nhóm dị vòng này chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S và $S(O)_2$;

(b) các nhóm heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại trong đó một nguyên tử là N và các nguyên tử khác, khi có mặt, được chọn từ O, N và S; và

(c) các nhóm phenyl;

trong đó mỗi nhóm vòng (a-i), (a-ii), (b) và (c) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.28A Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.12 và 1.23 đến 1.26 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-ii) các nhóm dị vòng một vòng không thơm (ví dụ no) có từ có 4 đến 7 cạnh, trong đó các nhóm dị vòng này chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S và $S(O)_2$; và

(b) các nhóm heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại trong đó một nguyên tử là N và các nguyên tử khác, khi có mặt, được chọn từ O, N và S;

trong đó mỗi nhóm vòng (a-ii) và (b) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.28B Hợp chất theo phương án 1.28A trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-ii) các nhóm dị vòng một vòng no có từ có 4 đến 7 cạnh, trong đó các nhóm dị vòng này chứa 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại oxy; và

(b) các nhóm heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại nitơ và tùy ý thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại khác được chọn từ O, N, và S;

trong đó mỗi nhóm vòng (a-ii) và (b) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.28C Hợp chất theo phương án 1.28B trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-ii) các nhóm dị vòng một vòng no có từ có 5 đến 6 cạnh, trong đó các nhóm dị vòng này chứa 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại oxy;

(b-i) các nhóm heteroaryl một vòng có 5 cạnh chứa 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại nitơ; và

(b-ii) các nhóm heteroaryl một vòng có 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại nitơ;

trong đó mỗi nhóm vòng (a-ii), (b-i) và (b-ii) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.28D Hợp chất theo phương án 1.28B trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-ii) các nhóm dị vòng một vòng no có từ có 4 đến 7 cạnh, trong đó các nhóm dị vòng này chứa 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại oxy; trong đó mỗi nhóm vòng (a-ii) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.28E Hợp chất theo phương án 1.28D trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-ii) các nhóm dị vòng một vòng no có từ có 4 đến 7 cạnh, trong đó các nhóm dị vòng này chứa 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại oxy; trong đó mỗi nhóm vòng (a-ii) và (b) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ oxo; flo; và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.28F Hợp chất theo phương án 1.28B trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(b) các nhóm heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại nitơ và tùy ý thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại khác được chọn từ O, N, và S;

trong đó mỗi nhóm vòng (b) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ flo; O-Hyd^1; và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.28G Hợp chất theo phương án 1.28B trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(b) các nhóm heteroaryl một vòng có 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại nitơ;

trong đó mỗi nhóm vòng (b) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 và

Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.28H Hợp chất theo phương án 1.28G trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(b) các nhóm heteroaryl một vòng có 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại nitơ;

trong đó mỗi nhóm vòng (b) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ O-Hyd^1; và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.29 Hợp chất theo phương án 1.28 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-i) các nhóm vòng cacbon không thơm một vòng có từ 3 đến 7 cạnh (ví dụ các nhóm xycloalkyl) mà không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.30 Hợp chất theo phương án 1.29 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-i) các nhóm vòng cacbon không thơm một vòng có từ 4 đến 6 cạnh (ví dụ các nhóm xycloalkyl) mà không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.31 Hợp chất theo phương án 1.30 trong đó nhóm vòng cacbon không thơm một vòng có từ 4 đến 6 cạnh này là nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh mà không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.32 Hợp chất theo phương án 1.30 trong đó nhóm xycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh này được chọn từ các nhóm xyclobutyl và xyclohexyl mà không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.32A Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.12 và 1.23 đến 1.32 trong đó 0, 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 có mặt trong R^1.

1.32B Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.12 và 1.23 đến 1.32 trong đó 0 phần tử thế R^6 có mặt trong R^1.

1.32C Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.12 và 1.23 đến 1.32 trong đó 1 phần tử thế R^6 có mặt trong R^1.

1.32D Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.12 và 1.23 đến 1.32 trong đó 2 phần tử thế R^6 có mặt trong R^1.

1.33 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.28 đến 1.32 trong đó các nhóm vòng cacbon mà không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; O-Hyd^1; và Hyd^1.

1.34 Hợp chất theo phương án 1.33 trong đó các nhóm vòng cacbon mà không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; metoxy; và metyl; ví dụ trong đó các nhóm vòng cacbon mà không được thế hoặc được thế bằng 1 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy và metoxy.

1.35 Hợp chất theo phương án 1.27 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-ii) các nhóm dị vòng một vòng không thơm (ví dụ no) có từ có 4 đến 7 cạnh và các nhóm dị vòng hai vòng có từ 7 đến 9 cạnh, trong đó các nhóm dị vòng này chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S và $S(O)_2$ và không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.36 Hợp chất theo phương án 1.35 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-ii) các nhóm dị vòng một vòng không thơm (ví dụ no) có từ có 4 đến 7 cạnh trong đó các nhóm dị vòng này chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S và $S(O)_2$ và không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27 hoặc Phương án 1.28.

1.36A Hợp chất theo phương án 1.36 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-ii) các nhóm dị vòng một vòng no có từ có 4 đến 7 cạnh trong đó các nhóm dị vòng này chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N và không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27 hoặc Phương án 1.28.

1.36B Hợp chất theo phương án 1.36 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-ii) các nhóm dị vòng một vòng no có từ có 4 đến 7 cạnh trong đó các nhóm dị vòng này chứa 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N và không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27 hoặc Phương án 1.28.

1.36C Hợp chất theo phương án 1.36 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ các nhóm oxetan, tetrahydrofuran, oxan, oxaspiro[3.3]heptan, azetidin, pyrolidin và piperidin.

1.37 Hợp chất theo phương án 1.36 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-ii) các nhóm dị vòng một vòng không thơm (ví dụ no) có từ có 4 đến 6 cạnh trong đó các nhóm dị vòng này chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S và $S(O)_2$ và không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.38 Hợp chất theo phương án 1.37 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-ii) các nhóm dị vòng một vòng không thơm no có từ có 4 đến 6 cạnh trong đó các nhóm dị vòng này chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.39 Hợp chất theo phương án 1.38 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-ii) các nhóm dị vòng một vòng không thơm no có từ có 4 đến 6 cạnh trong đó các nhóm dị vòng này chứa 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N và không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.40 Hợp chất theo phương án 1.39 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ các nhóm oxetan, tetrahydrofuran, oxan, azetidin, pyrolidin và piperidin, mỗi nhóm trong đó không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.41 Hợp chất theo phương án 1.40 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ các nhóm oxetan, tetrahydrofuran, oxan, azetidin và piperidin, mỗi nhóm trong đó không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.42 Hợp chất theo phương án 1.40 trong đó Cyc^1 là nhóm oxan mà không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.43 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.36 đến 1.42 trong đó các nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1 và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} (ví dụ nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl hoặc

xycloalkylalkyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.44 Hợp chất theo phương án 1.43 trong đó các nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; flo; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon no C_{1-4} (ví dụ nhóm alkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl).

1.45 Hợp chất theo phương án 1.44 trong đó các nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 được chọn từ -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon no C_{1-4} (ví dụ nhóm alkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl).

1.46 Hợp chất theo phương án 1.45 trong đó các nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 được chọn từ C_{1-4} alkyl như metyl; C_{1-4} alkanoyl như axetyl; và C_{1-4} alkoxycarbonyl như *tert*-butoxycarbonyl.

1.47 Hợp chất theo phương án 1.46 trong đó các nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế nhóm C_{1-4} alkyl (ví dụ metyl) R^6 hoặc bởi phần tử thế đơn lẻ được chọn từ C_{1-4} alkanoyl (ví dụ axetyl); và C_{1-4} alkoxycarbonyl (ví dụ *tert*-butoxycarbonyl).

1.48 Hợp chất theo phương án 1.47 trong đó các nhóm dị vòng này không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 nhóm metyl.

1.49 Hợp chất theo phương án 1.47 trong đó các nhóm dị vòng này không được thế.

1.50 Hợp chất theo phương án 1.27 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-ii) các nhóm dị vòng hai vòng có từ 7 đến 9 cạnh, trong đó các nhóm dị vòng này chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S và $S(O)_2$ và không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.51 Hợp chất theo phương án 1.50 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-ii) các nhóm dị vòng hai vòng có từ 7 đến 9 cạnh, trong đó các nhóm dị vòng này chứa 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N và không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.52 Hợp chất theo phương án 1.51 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(a-ii) các nhóm dị vòng hai vòng có từ 7 đến 9 cạnh, trong đó các nhóm dị vòng này là các nhóm hai vòng xoắn spiro hoặc hai vòng cầu nối chứa 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N và không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.53 Hợp chất theo phương án 1.52 trong đó Cyc^1 là nhóm dị vòng hai vòng cầu nối có từ 7 đến 9 cạnh chứa 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, nhóm dị vòng không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.54 Hợp chất theo phương án 1.53 trong đó nhóm dị vòng là nhóm oxabixyclo[3.2.1]octan.

1.55 Hợp chất theo phương án 1.52 trong đó Cyc^1 là nhóm dị vòng hai vòng xoắn spiro có từ 7 đến 9 cạnh chứa 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, nhóm dị vòng không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.56 Hợp chất theo phương án 1.55 trong đó nhóm dị vòng là nhóm oxaspiro[3.3]heptan.

1.57 Hợp chất theo phương án 1.27 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(b) các nhóm heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại trong đó một nguyên tử là N và các nguyên tử khác, khi có mặt, được chọn từ O, N và S; và

(c) các nhóm phenyl;

trong đó các nhóm heteroaryl và các nhóm phenyl không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.58 Hợp chất theo phương án 1.57 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(b) các nhóm heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại trong đó một nguyên tử là N và các nguyên tử khác, khi có mặt, được chọn từ O, N và S;

trong đó các nhóm heteroaryl không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.59 Hợp chất theo phương án 1.58 trong đó các nhóm heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh được chọn từ pyrazol và pyridin, mỗi nhóm không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.60 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.57 đến 1.59 trong đó nhóm heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} (ví dụ nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.61 Hợp chất theo phương án 1.60 trong đó nhóm heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon no C_{1-4} (ví dụ nhóm alkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl và metoxy.

1.62 Hợp chất theo phương án 1.61 trong đó nhóm heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 được chọn từ O-Hyd^1; và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon no C_{1-4} (ví dụ nhóm alkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl).

1.63 Hợp chất theo phương án 1.61 trong đó nhóm heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 được chọn từ Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon no C_{1-4} (ví dụ nhóm alkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl).

1.64 Hợp chất theo phương án 1.61 trong đó nhóm heteroaryl không được thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 nhóm C_{1-4} alkyl (ví dụ metyl).

1.65 Hợp chất theo phương án 1.27 trong đó Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ:

(c) các nhóm phenyl;

trong đó các nhóm phenyl không được thế hoặc được thế như được định nghĩa trong Phương án 1.27.

1.66 Hợp chất theo phương án 1.65 trong đó các nhóm phenyl không được thế.

1.67 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.13, 1.23 đến 1.32, 1.35 đến 1.41, 1.50 đến 1.59 và 1.65 trong đó 0, 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 có mặt và được chọn từ hydroxy; oxo; flo; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 và Hyd^1;

trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} (ví dụ nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.67A Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.13, 1.23 đến 1.32, 1.35 đến 1.41, 1.50 đến 1.59 và 1.65 trong đó 0, 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 có mặt và được chọn từ hydroxy; oxo; flo; amino; $NH(Hyd^1)$; $N(Hyd^1)_2$; $O\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd^1$ và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.67B Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.13, 1.23 đến 1.32, 1.35 đến 1.41, 1.50 đến 1.59 và 1.65 trong đó 0, 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 có mặt và được chọn từ hydroxy; oxo; flo; $N(Hyd^1)_2$ (ví dụ $-NMe_2$); $O\text{-}Hyd^1$ (ví dụ metoxy); $-C(=O)\text{-}Hyd^1$ (ví dụ -C(=O)-metyl); $-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd^1$ (ví dụ $-C(=O)\text{-}O\text{-}^tBu$) và Hyd^1 (ví dụ metyl, etyl, iso-propyl); trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.68 Hợp chất theo phương án 1.67 trong đó 0, 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 có mặt và được chọn từ hydroxy; flo; $O\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd^1$ và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} (ví dụ nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy.

1.69 Hợp chất theo phương án 1.68 trong đó 0, 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 có mặt và được chọn từ hydroxy; $O\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd^1$ và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} (ví dụ nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl và metoxy.

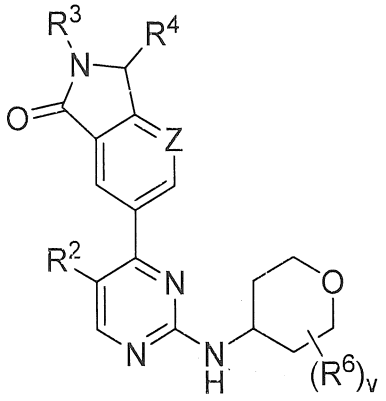
1.70 Hợp chất theo phương án 1.69 trong đó 0, 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 có mặt và được chọn từ hydroxy; $O\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd^1$ và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon no C_{1-4} (ví dụ nhóm alkyl, xycloalkyl hoặc xycloalkylalkyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxyl và metoxy.

1.71 Hợp chất theo phương án 1.70 trong đó 0, 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 có mặt và được chọn từ hydroxy; $O\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}Hyd^1$; $-C(=O)\text{-}O\text{-}Hyd^1$ và Hyd^1; trong đó

Hyd^1 là nhóm hydrocacbon no C_{1-4} (ví dụ nhóm hydrocacbon no C_{1-3} như nhóm alkyl hoặc xyclopropyl).

1.72 Hợp chất theo phương án 1.71 trong đó 0, 1 hoặc 2 phần tử thế R^6 có mặt và được chọn từ hydroxy; metyl; metoxy; axetyl; và *tert*-butoxycarbonyl.

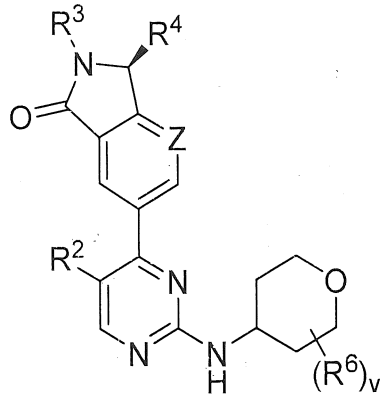
1.73 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.7, 1.42 đến 1.49 và 1.67 đến 1.72 có công thức tổng quát (4):



(4)

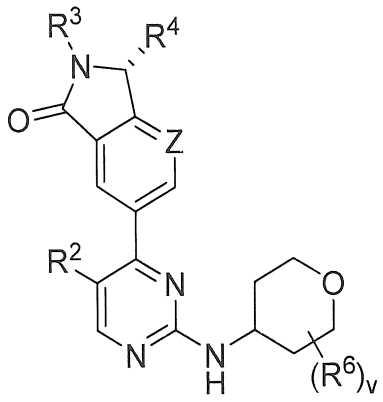
hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó; trong đó R^1, R^2, R^3, R^4 và Z là như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.0, 1.7, 1.42 đến 1.49 và 1.67 đến 1.72; và v bằng 0, 1, 2 hoặc 3.

1.73A Hợp chất theo phương án 1.73 có cấu trúc (4A):



(4A)

1.73B Hợp chất theo phương án 1.73 có cấu trúc (4B):



(4B)

1.74 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.73 đến 1.73B trong đó v bằng 0, 1 hoặc 2.

1.75 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.73 đến 1.73B trong đó v là 0 hoặc 1.

1.76 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.73 đến 1.73B trong đó v bằng 0.

1.77 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.73 đến 1.73B trong đó v bằng 1.

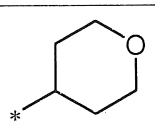
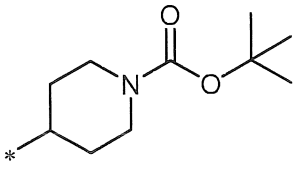
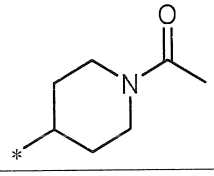
1.78 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.73 đến 1.73B trong đó v bằng 2.

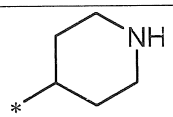
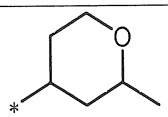
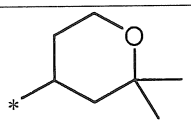
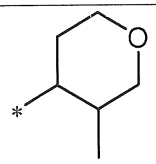
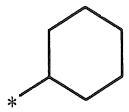
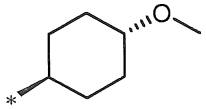
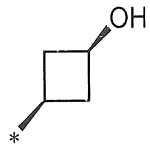
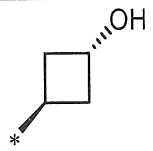
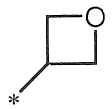
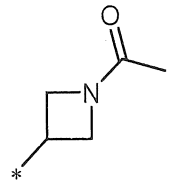
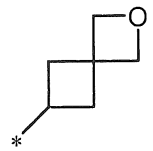
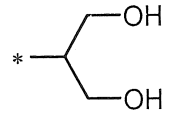
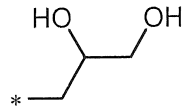
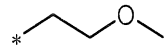
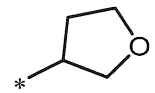
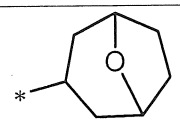
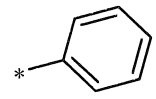
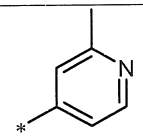
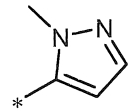
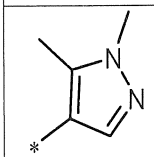
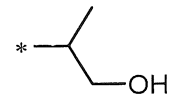
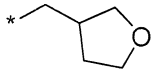
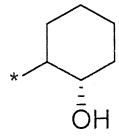
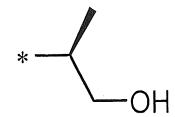
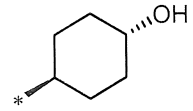
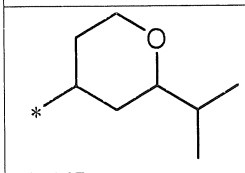
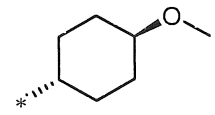
1.79 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.73 đến 1.73B trong đó v bằng 3.

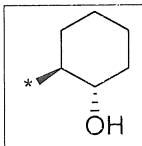
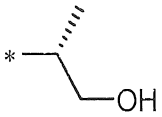
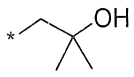
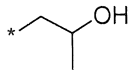
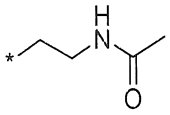
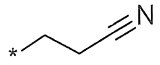
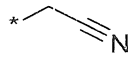
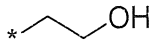
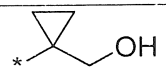
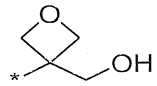
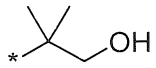
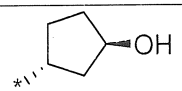
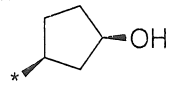
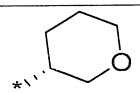
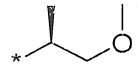
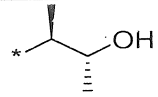
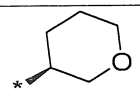
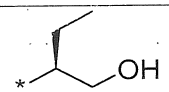
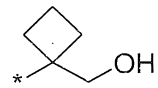
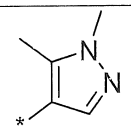
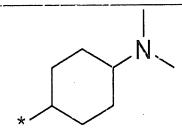
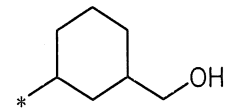
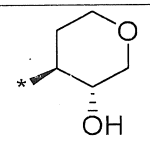
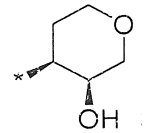
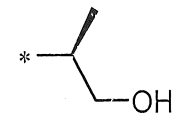
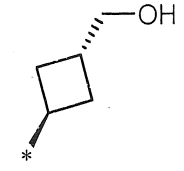
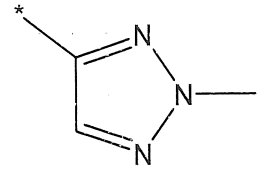
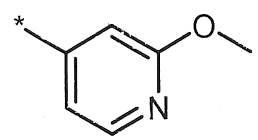
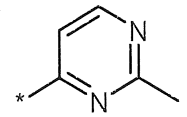
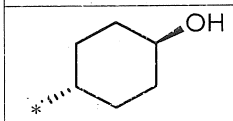
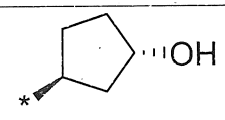
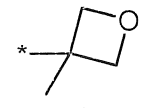
1.80 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.79 trong đó R^1 được chọn từ các nhóm từ AA đến ACY trong Bảng 1 dưới đây, trong đó * đánh dấu điểm nối với nguyên tử N.

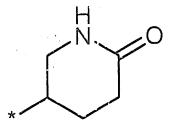
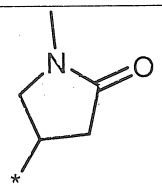
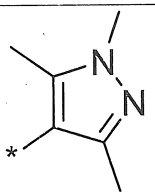
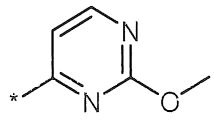
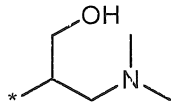
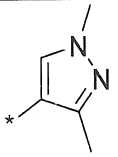
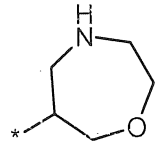
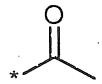
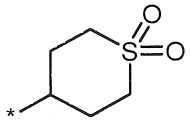
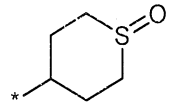
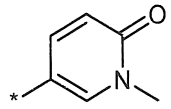
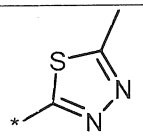
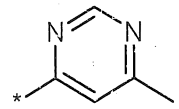
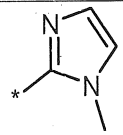
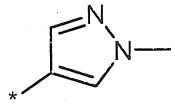
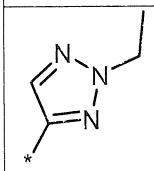
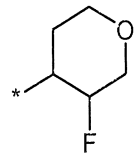
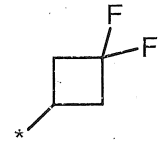
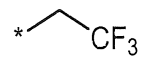
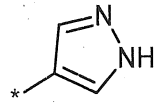
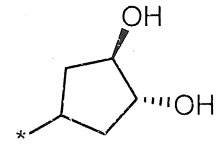
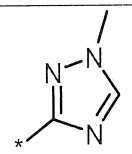
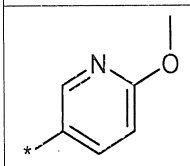
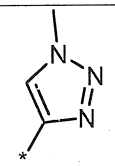
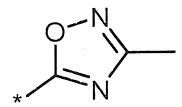
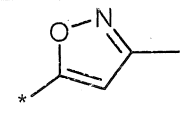
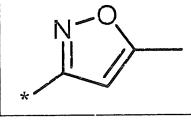
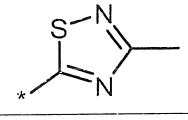
1.80A Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.79 trong đó R^1 được chọn từ các nhóm AA đến ABI trong Bảng 1 dưới đây, trong đó * đánh dấu điểm nối với nguyên tử N.

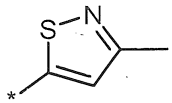
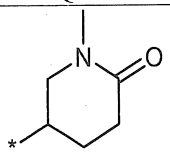
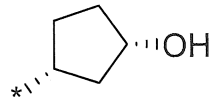
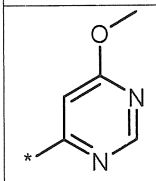
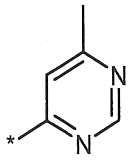
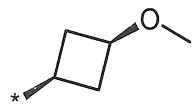
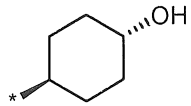
Bảng 1

AA	AB	AC
 AD	 AE	 AF
 AG	 AH	 AI
 AJ	 AK	 AL
 AM	 AN	AO
AP	 AQ	 AR
 AS	 AT	 AU
 AV	 AW	 AX
 AY	 AZ	 AAA
 AAB	 AAC	 AAD
 AAE	AAF	 AAG

 AAH	 AAI	 AAJ
 AAK	 AAL	 AAM
 AAN	 AAO	 AAP
 AAQ	 AAR	 AAS
 AAT	 AAU	 AAV
 AAW	 AAX	 AAY
 AAZ	ABA	 ABB
 ABC	 ABD	 ABE
 ABF	 ABG	 ABH
 ABI	 ABJ	 ABK
 ABL	 ABM	 ABN

 ABO	 ABP	 ABQ
 ABR	 ABS	 ABT
 ABU	 ABV	 ABW
 ABX	 ABY	 ABZ
 ACA	 ACB	 ACC
 ACD	 ACE	ACF
 ACG	 ACH	 ACI
 ACJ	ACK	 ACL
 ACM	 ACN	 ACO
		

ACP	ACQ	ACR
 ACS	 ACT	 ACU
 ACV	 ACW	 ACX
 ACY		

1.81 Hợp chất theo phương án 1.80A trong đó R^1 được chọn từ các nhóm AA, AE, AF, AG và AY trong Bảng 1.

1.81A Hợp chất theo phương án 1.80A trong đó R^1 được chọn từ các nhóm AA, AE, AF, AG, AY, AAC, AAF và ABI trong Bảng 1.

1.81B Hợp chất theo phương án 1.80 trong đó R^1 được chọn từ các nhóm AA, ABJ và ABK trong Bảng 1.

1.82 Hợp chất theo phương án 1.81 trong đó R^1 là nhóm AA trong Bảng 1.

1.82A Hợp chất theo phương án 1.81A trong đó R^1 là nhóm ABI trong Bảng 1.

1.82B Hợp chất theo phương án 1.81B trong đó R^1 là nhóm ABJ trong Bảng 1.

1.82C Hợp chất theo phương án 1.81B trong đó R^1 là nhóm ABK trong Bảng 1.

1.83 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.82 trong đó R^2 được chọn từ hydro; flo; clo; và các nhóm hydrocacbon C_{1-3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo.

1.83A Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.82 trong đó R^2 được chọn từ hydro; flo; clo; brom; và các nhóm hydrocacbon C_{1-3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo.

1.84 Hợp chất theo phương án 1.83 trong đó R^2 được chọn từ hydro; flo; clo; C_{1-3} alkyl; C_{2-3} alkenyl; xyclopropyl; và triflometyl.

1.84A Hợp chất theo phương án 1.83 trong đó R^2 được chọn từ hydro; flo; clo; brom; C_{1-3} alkyl; C_{2-3} alkenyl; xyclopropyl; và triflometyl.

1.85 Hợp chất theo phương án 1.84 trong đó R^2 được chọn từ hydro; flo; clo; metyl; etyl; isopropyl; vinyl; isopropenyl; xyclopropyl; và triflometyl.

1.85A Hợp chất theo phương án 1.84A trong đó R^2 được chọn từ hydro; flo; clo; brom; metyl; etyl; isopropyl; vinyl; isopropenyl; xyclopropyl; và triflometyl.

1.86 Hợp chất theo phương án 1.84 trong đó R^2 được chọn từ flo; clo; etyl; isopropyl; vinyl; isopropenyl; xyclopropyl; và triflometyl.

1.86A Hợp chất theo phương án 1.84A trong đó R^2 được chọn từ flo; clo; brom; etyl; isopropyl; vinyl; isopropenyl; xyclopropyl; và triflometyl.

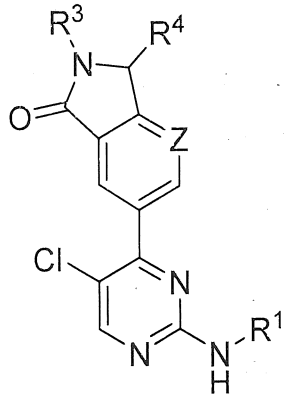
1.87 Hợp chất theo phương án 1.84 trong đó R^2 được chọn từ clo; isopropyl; vinyl; isopropenyl; và xyclopropyl.

1.87A Hợp chất theo phương án 1.84A trong đó R^2 được chọn từ clo; brom; isopropyl; vinyl; isopropenyl; và xyclopropyl.

1.88 Hợp chất theo phương án 1.84 trong đó R^2 là clo.

1.88A Hợp chất theo phương án 1.84A trong đó R^2 là brom.

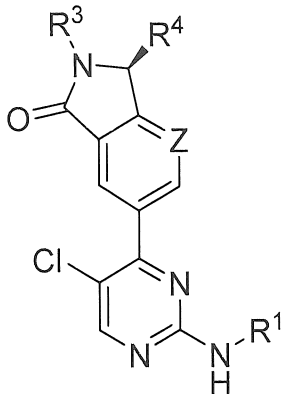
1.89 Hợp chất theo phương án 1.88 có công thức tổng quát (5):



(5)

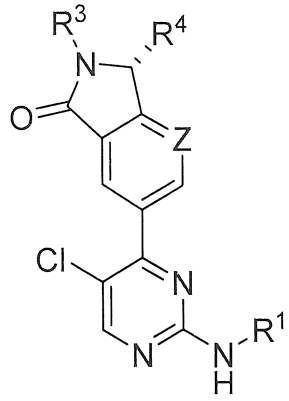
hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó.

1.89A Hợp chất theo phương án 1.89 có cấu trúc (5A):



(5A)

1.89B Hợp chất theo phương án 1.89 có cấu trúc (5B):



(5B)

1.90 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.89B trong đó Z là CR^z.

1.91 Hợp chất theo phương án 1.90 trong đó R^Z được chọn từ hydro, flo, clo, metyl, hydroxymetyl và metoxymetyl.

1.92 Hợp chất theo phương án 1.91 trong đó R^Z được chọn từ hydro và flo.

1.93 Hợp chất theo phương án 1.92 trong đó R^z là hydro.

1.94 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.89 trong đó Z là N.

1.95 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.94 trong đó R^4 được chọn từ hydro và C_{1-2} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, amino, metylamino, dimetylamino, nhóm amino vòng hoặc metoxy; trong đó nhóm amino vòng được chọn từ azetidin, pyrolidin, piperidin, piperazin, N-metyl-piperazin, morpholin và thiomorpholin.

1.96 Hợp chất theo phương án 1.95 trong đó R^4 được chọn từ hydro, metyl, -CH_2OH, -CH_2NH_2; -$(CH_2)_2OH$; -$(CH_2)_2OCH_3$; và -$(CH_2)_2NH_2$.

1.97 Hợp chất theo phương án 1.95 trong đó R^4 được chọn từ hydro, metyl, -CH_2OH và -$(CH_2)_2OH$.

1.98 Hợp chất theo phương án 1.97 trong đó R^4 là hydro.

1.99 Hợp chất theo phương án 1.97 trong đó trong đó R^4 là metyl.

1.100 Hợp chất theo phương án 1.97 trong đó R^4 là -CH_2OH.

1.101 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.100 trong đó R^3 là hydro.

1.102 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.100 trong đó R^3 là nhóm L^1-R^7; và L^1 được chọn từ liên kết; Alk^2, Alk^2–O và Alk^2-C(=O) trong đó Alk^2 là nhóm alkylen C_{1-4} mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế hydroxy hoặc flo.

1.103 Hợp chất theo phương án 1.102 trong đó L^1 là liên kết.

1.104 Hợp chất theo phương án 1.102 trong đó L^1 là nhóm Alk^2.

1.105 Hợp chất theo phương án 1.102 trong đó L^1 là nhóm Alk^2–O.

1.106 Hợp chất theo phương án 1.102 trong đó L^1 là Alk^2-C(=O).

1.106A Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.102 và 1.104 đến 1.106 trong đó Alk^2 được chọn từ nhóm C_{1-4} alkylen mạch thẳng hoặc nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế hydroxyl.

1.107 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.102 và 1.104 đến 1.106 trong đó Alk^2 được chọn từ nhóm C_{1-4} alkylen mạch thẳng hoặc nhánh.

1.107A Hợp chất theo phương án 1.106A trong đó Alk^2 được chọn từ nhóm C_{1-3} alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế hydroxyl.

1.108 Hợp chất theo phương án 1.107 trong đó Alk^2 được chọn từ nhóm C_{1-3} alkylen mạch thẳng hoặc nhánh.

1.108A Hợp chất theo phương án 1.107A trong đó Alk^2 được chọn từ CH_2, $CH(CH_3)$, $CH(CH_2OH)$ và $CH(CH_2CH_3)$,

1.109 Hợp chất theo phương án 1.108 trong đó Alk^2 được chọn từ CH_2, CH_2CH_2, $CH(CH_3)$ và $C(CH_3)_2$.

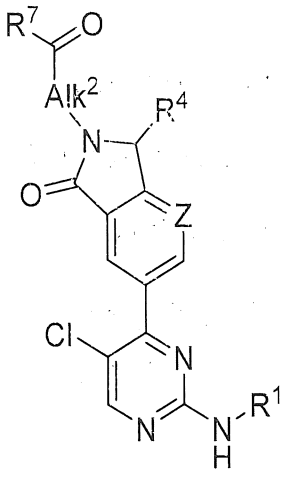
1.109A Hợp chất theo phương án 1.109 trong đó Alk^2 được chọn từ CH_2 và $CH(CH_3)$.

1.110 Hợp chất theo phương án 1.109 trong đó Alk^2 là CH_2.

1.110A Hợp chất theo phương án 1.109 trong đó Alk^2 là $CH(CH_3)$.

1.110B Hợp chất theo phương án 1.108A trong đó Alk^2 là $CH(CH_2OH)$.

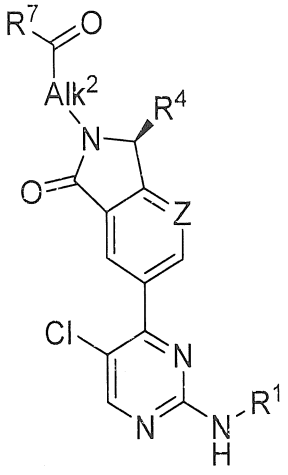
1.111 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.106 đến 1.110 có công thức tổng quát (6):



(6)

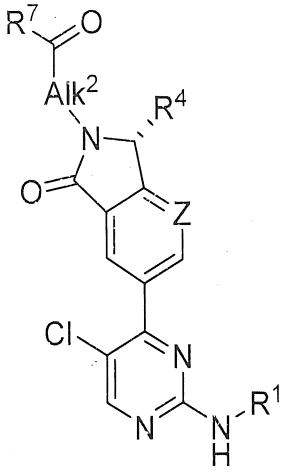
hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó.

1.111A Hợp chất theo phương án 1.111 có cấu trúc (6A):



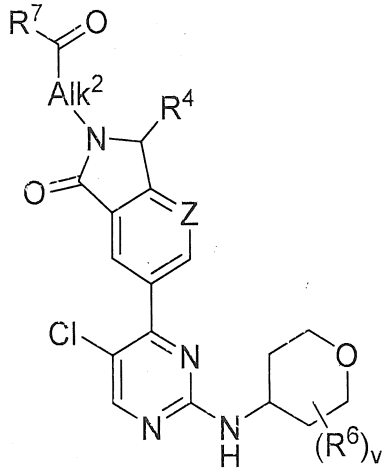
(6A)

1.111B Hợp chất theo phương án 1.111 có cấu trúc (6B):



(6B)

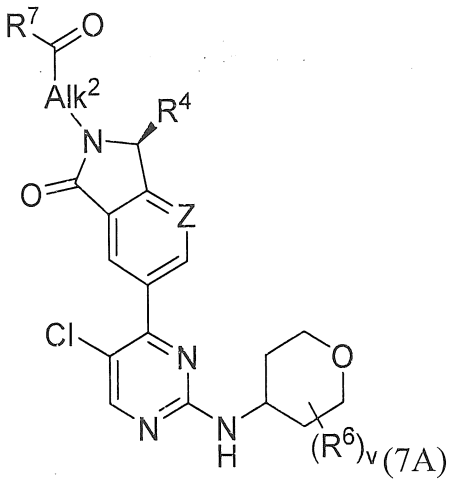
1.112 Hợp chất theo phương án 1.111 có công thức tổng quát (7):



(7)

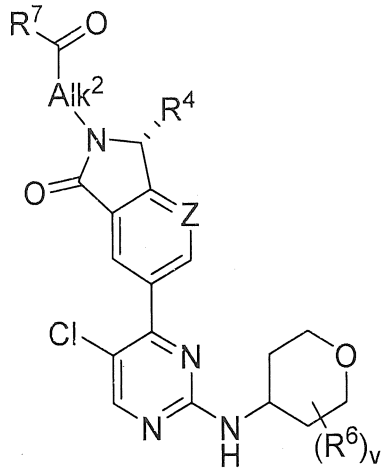
hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó.

1.112A Hợp chất theo phương án 1.112 có công thức (7A):



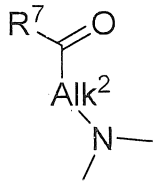
(7A)

1.112B Hợp chất theo phương án 1.112 có công thức (7B):

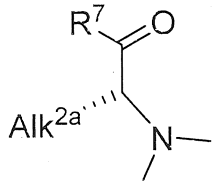


(7B)

1.112C Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.111 đến 1.112B trong đó gốc:

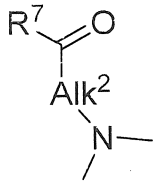


có cấu trúc:

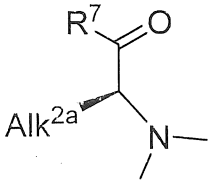


trong đó Alk^{2a} là gốc của Alk^2.

1.112D Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.111 đến 1.112B trong đó gốc:



có cấu trúc:



trong đó Alk^{2a} là gốc của Alk^2.

1.112E Hợp chất theo phương án 1.112C hoặc 1.112D trong đó Alk^{2a} được chọn từ hydro và C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy.

1.112F Hợp chất theo phương án 1.112E trong đó Alk^{2a} được chọn từ hydro và metyl.

1.112G Hợp chất theo phương án 1.112F trong đó Alk^{2a} là hydro.

1.112H Hợp chất theo phương án 1.112E trong đó Alk^{2a} là metyl.

1.113 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.100 và 1.102 đến 1.112H trong đó R^7 được chọn từ:

- NR^8R^9;
- nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, trong đó nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này được gắn thông qua thành phần trên vòng cacbon của nó với L^1, và trong đó nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ

O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11}.

1.114 Hợp chất theo phương án 1.113 trong đó R^7 là nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, trong đó nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này được gắn thông qua thành phần trên vòng cacbon của nó với L^1, và trong đó nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.115 Hợp chất theo phương án 1.114 trong đó R^7 là nhóm dị vòng hoặc vòng cacbon một vòng có từ 3 đến 7 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, trong đó nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này được gắn thông qua thành phần trên vòng cacbon của nó với L^1, và trong đó nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.116 Hợp chất theo phương án 1.115 trong đó R^7 là nhóm dị vòng hoặc vòng cacbon một vòng được chọn từ:

- các nhóm C_{3-6} xycloalkyl;
- các nhóm phenyl;
- các nhóm dị vòng không thơm có từ 4-7 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S; và
- các nhóm heteroaryl có từ 5-6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S;

mỗi nhóm trong số các nhóm dị vòng hoặc vòng cacbon một vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.117 Hợp chất theo phương án 1.116 trong đó R^7 là nhóm dị vòng hoặc vòng cacbon một vòng được chọn từ:

- các nhóm C_{3-6} xycloalkyl;
- các nhóm phenyl;

- các nhóm dị vòng không thơm có từ 4-7 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S; và
- các nhóm heteroaryl có từ 5-6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S;

mỗi nhóm trong số các nhóm dị vòng hoặc vòng cacbon một vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.118 Hợp chất theo phương án 1.117 trong đó R^7 là nhóm dị vòng hoặc vòng cacbon một vòng được chọn từ:

- các nhóm C_{3-6} xycloalkyl;
- các nhóm dị vòng không thơm có từ 4-6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S; và
- các nhóm heteroaryl 5 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S;

mỗi nhóm trong số các nhóm dị vòng hoặc vòng cacbon một vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.119 Hợp chất theo phương án 1.118 trong đó R^7 là nhóm dị vòng hoặc vòng cacbon một vòng được chọn từ:

- các nhóm C_{3-5} xycloalkyl;
- các nhóm dị vòng không thơm có từ 4-6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S; và
- các nhóm heteroaryl 5 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N;

mỗi nhóm trong số các nhóm dị vòng hoặc vòng cacbon một vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.120 Hợp chất theo phương án 1.119 trong đó R^7 là nhóm dị vòng hoặc vòng cacbon một vòng được chọn từ xyclopropyl; xyclopentan ; oxetan; tetrahydrofuran; pyrolidin; pyrolidon; piperidon; isoxazol; oxadiazol và triazol; mỗi nhóm trong số các nhóm dị vòng hoặc vòng cacbon một vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.121 Hợp chất theo phương án 1.113 trong đó R^7 là nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11}.

1.122 Hợp chất theo phương án 1.121 trong đó R^7 là nhóm hydrocacbon mạch nhở C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 7 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-4} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11}.

1.123 Hợp chất theo phương án 1.122 trong đó R^7 là nhóm hydrocacbon mạch nhở C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; flo; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 7 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-4} tùy ý có thể được thay thế bằng O hoặc NR^{11}.

1.124 Hợp chất theo phương án 1.123 trong đó R^7 là nhóm hydrocacbon mạch nhở C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-4} tùy ý có thể được thay thế bằng O hoặc NR^{11}.

1.125 Hợp chất theo phương án 1.123 trong đó R^7 là nhóm hydrocacbon mạch nhở C_{1-4}; trong đó một nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-4} tùy ý có thể được thay thế bằng O.

1.126 Hợp chất theo phương án 1.113 trong đó R^7 là nhóm NR^8R^9.

1.127 Hợp chất theo phương án 1.1.26 trong đó R^8 được chọn từ hydro; C_{1-4} alkyl; xyclobutyl; xyclopropylmetyl và hydroxy-C_{2-4}-alkyl.

1.128 Hợp chất theo phương án 1.127 trong đó R^8 được chọn từ hydro; metyl; etyl; propyl; isopropyl; xyclopropyl; hydroxyetyl; và hydroxypropyl.

1.129 Hợp chất theo phương án 1.128 trong đó R^8 được chọn từ hydro; metyl; etyl; và hydroxyetyl.

1.130 Hợp chất theo phương án 1.129 trong đó R^8 được chọn từ hydro và metyl.

1.131 Hợp chất theo phương án 1.130 trong đó R^8 là hydro.

1.132 Hợp chất theo phương án 1.130 trong đó R^8 là metyl.

1.133 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.126 đến 1.131 trong đó R^9 được chọn từ:

- hydro;
- nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO_2 hoặc NR^{11}.

1.133A Hợp chất theo phương án 1.133 trong đó R^9 là nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO_2 hoặc NR^{11}.

1.133B Hợp chất theo phương án 1.133A trong đó R^9 là nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.133C Hợp chất theo phương án 1.133B trong đó R^9 là nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.134 Hợp chất theo phương án 1.131 hoặc Phương án 1.132 trong đó R^9 được chọn từ:

- hydro;
- nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 0 hoặc 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N,

nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO_2 hoặc NR^{11}.

1.135 Hợp chất theo phương án 1.134 trong đó R^9 được chọn từ:

- hydro;
- nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, nhóm vòng cacbon này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và
- nhóm dị vòng có từ 4 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 0 hoặc 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO_2 hoặc NR^{11}.

1.136 Hợp chất theo phương án 1.135 trong đó R^9 được chọn từ:

- hydro;
- nhóm vòng cacbon có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, nhóm vòng cacbon này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10};
- nhóm dị vòng có từ 4 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 0 hoặc 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10};

trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO_2 hoặc NR^{11}.

1.137 Hợp chất theo phương án 1.136 trong đó R^9 được chọn từ:

- hydro;
- nhóm vòng cacbon một vòng có từ 3 đến 6 thành phần trên vòng, nhóm vòng cacbon một vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10};
- nhóm vòng cacbon hai vòng có từ 7 đến 10 thành phần trên vòng, nhóm vòng cacbon hai vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10};
- nhóm dị vòng một vòng có từ 4 đến 7 thành phần trên vòng, trong đó 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 0 hoặc 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO_2 hoặc NR^{11}.

1.138 Hợp chất theo phương án 1.137 trong đó R^9 được chọn từ:

- hydro;
- nhóm vòng cacbon không thơm một vòng có từ 3 đến 6 thành phần trên vòng, nhóm vòng cacbon không thơm một vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10};
- nhóm vòng cacbon hai vòng có từ 7 đến 10 thành phần trên vòng, nhóm vòng cacbon hai vòng này không thơm hoặc chứa chỉ có một vòng thơm; nhóm vòng cacbon hai vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10};
- nhóm dị vòng một vòng có từ 4 đến 7 thành phần trên vòng, trong đó 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và

- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 0 hoặc 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO_2 hoặc NR^{11}.

1.138A Hợp chất theo phương án 1.138 trong đó R^9 là nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 0 hoặc 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO_2 hoặc NR^{11}.

1.138B Hợp chất theo phương án 1.138A trong đó R^9 là nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 0 hoặc 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.138C Hợp chất theo phương án 1.138B trong đó R^9 là nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 0 hoặc 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.139 Hợp chất theo phương án 1.138 trong đó R^9 được chọn từ:

- hydro;

- nhóm vòng cacbon no một vòng có từ 3 đến 6 thành phần trên vòng, nhóm vòng cacbon no một vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10};

- nhóm vòng cacbon hai vòng có từ 9 hoặc 10 thành phần trên vòng, nhóm vòng cacbon hai vòng này chứa vòng thơm và vòng không thơm; nhóm vòng cacbon hai vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10};
- nhóm dị vòng một vòng có từ 4 đến 6 thành phần trên vòng, trong đó 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và
- nhóm hydrocacbon no không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; halogen; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; phenyl; và các nhóm dị vòng một vòng có từ 4 đến 6 thành phần trên vòng, trong đó 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, phenyl hoặc nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO_2 hoặc NR^{11}.

1.139A Hợp chất theo phương án 1.139 trong đó R^9 là nhóm hydrocacbon no không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; phenyl; và các nhóm dị vòng một vòng có từ 4 đến 6 thành phần trên vòng, trong đó 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, phenyl hoặc nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO_2 hoặc NR^{11}.

1.139B Hợp chất theo phương án 1.139A trong đó R^9 là nhóm hydrocacbon no không vòng C_{1-3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; phenyl; và các nhóm dị vòng một vòng có từ 4 đến 6 thành phần trên vòng, trong đó 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, phenyl hoặc nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.139C Hợp chất theo phương án 1.139B trong đó R^9 là nhóm hydrocacbon no không vòng C_{1-3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm hydroxy; phenyl; và pyridyl, phenyl hoặc pyridyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.139D Hợp chất theo phương án 1.139C trong đó R^9 là nhóm hydrocacbon no không vòng C_{1-3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; và phenyl, nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

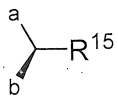
1.139E Hợp chất theo phương án 1.139C trong đó R^9 là nhóm hydrocacbon no không vòng C_{1-3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; và phenyl, nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10} trong đó R^{10} được chọn từ: flo; clo; hydroxy; oxo; xyano; và OR^{12} trong đó R^{12} là metyl, etyl, propyl, iso-propyl hoặc xyclopropyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng flo.

1.139F Hợp chất theo phương án 1.139C trong đó R^9 là nhóm hydrocacbon no không vòng C_{1-3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; và phenyl, nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai các phần tử thế R^{10} trong đó R^{10} được chọn từ: flo và OR^{12} trong đó R^{12} là metyl, etyl, propyl, iso-propyl hoặc xyclopropyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng flo.

1.139G Hợp chất theo phương án 1.139C trong đó R^9 là nhóm hydrocacbon no không vòng C_{1-3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; và phenyl, nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai các phần tử thế R^{10} trong đó R^{10} được chọn từ: flo và OR^{12} trong đó R^{12} là metyl, etyl, propyl, iso-propyl hoặc xyclopropyl, mỗi nhóm này không được thế.

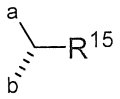
1.139H Hợp chất theo phương án 1.139C trong đó R^9 là nhóm hydrocacbon no không vòng C_{1-3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; và phenyl, nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc hai các phần tử thế R^{10} trong đó R^{10} được chọn từ: flo và OR^{12} trong đó R^{12} là metyl không được thế.

1.139J Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.133 đến 1.139H trong đó R^9 là nhóm hydrocacbon no không vòng được thế bằng nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng và tùy ý nhóm hydroxyl, trong đó nhóm hydrocacbon no không vòng này có cấu trúc:



trong đó R^{15} là C_{1-3} alkyl hoặc hydroxy-C_{1-3} alkyl; "a" chỉ điểm gắn với nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này và "b" chỉ điểm gắn với nguyên tử nitơ của NR^8R^9.

1.139K Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.133 đến 1.139H trong đó R^9 là nhóm hydrocacbon no không vòng được thế bằng nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng và tùy ý nhóm hydroxyl, trong đó nhóm hydrocacbon no không vòng này có cấu trúc:

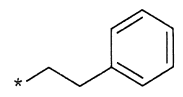
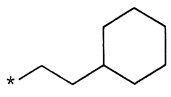
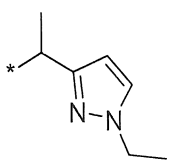
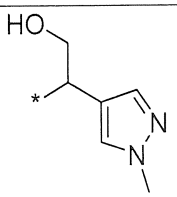
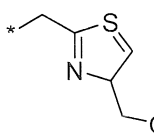
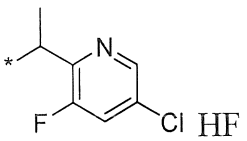
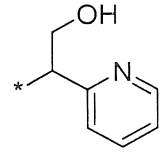
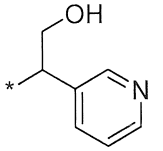


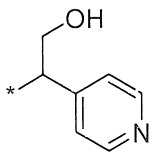
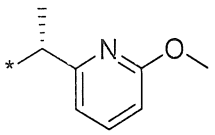
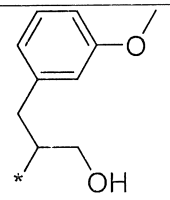
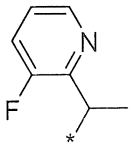
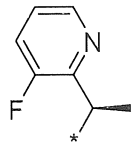
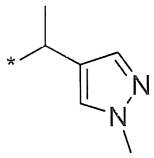
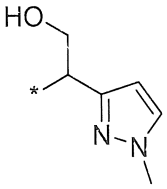
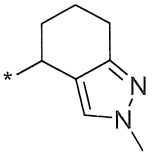
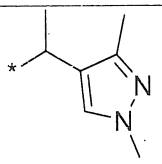
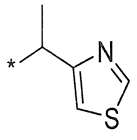
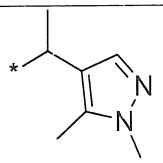
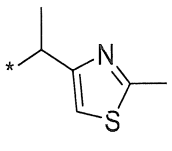
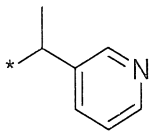
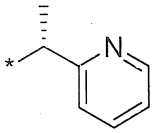
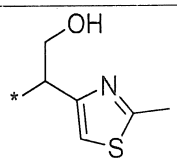
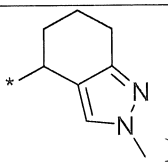
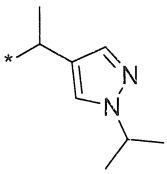
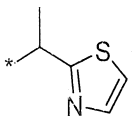
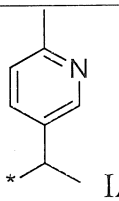
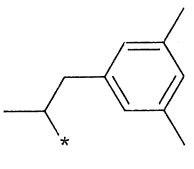
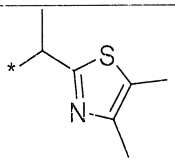
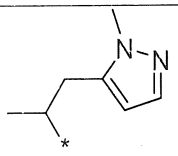
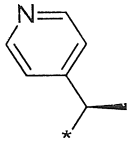
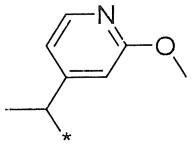
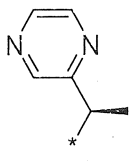
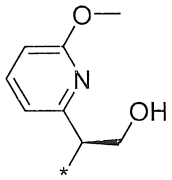
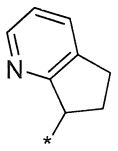
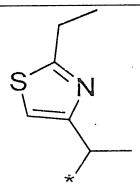
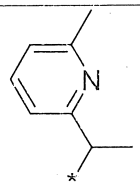
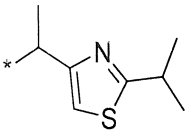
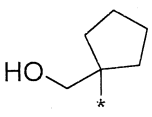
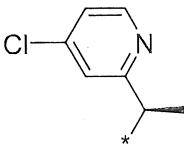
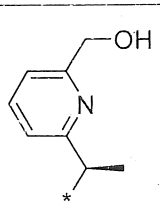
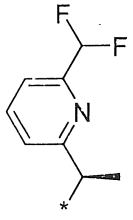
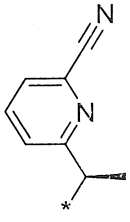
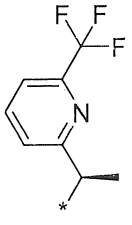
trong đó R^{15} là C_{1-3} alkyl hoặc hydroxy-C_{1-3} alkyl; "a" chỉ điểm gắn với nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này và "b" chỉ điểm gắn với nguyên tử nitơ của NR^8R^9.

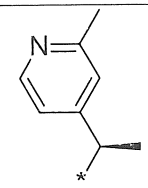
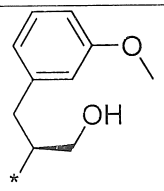
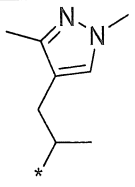
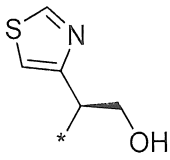
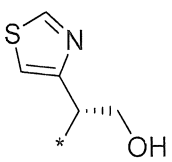
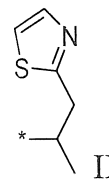
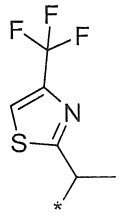
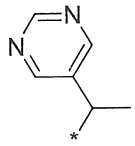
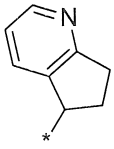
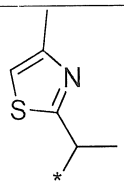
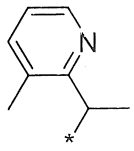
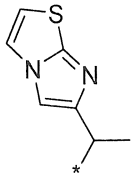
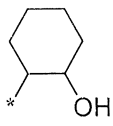
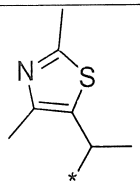
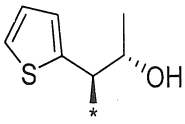
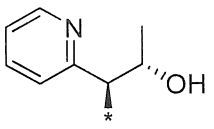
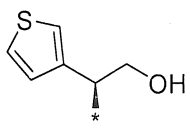
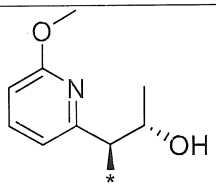
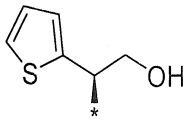
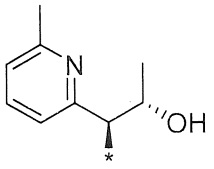
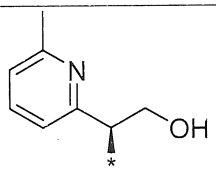
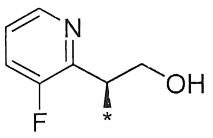
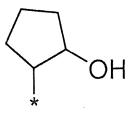
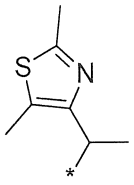
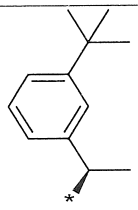
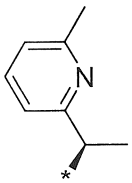
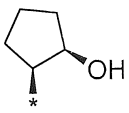
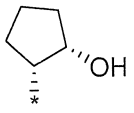
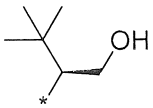
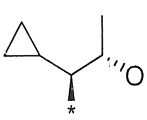
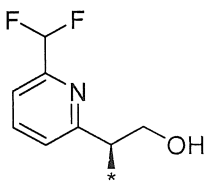
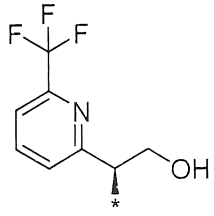
1.140 Hợp chất theo phương án 1.139 trong đó R^9 được chọn từ:

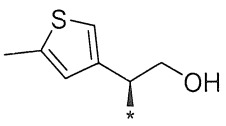
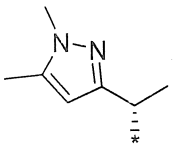
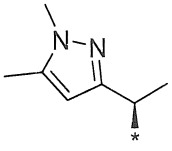
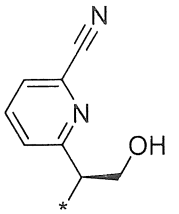
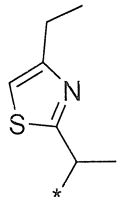
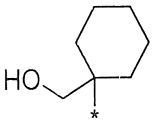
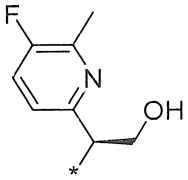
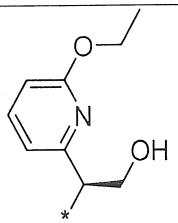
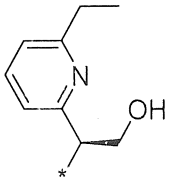
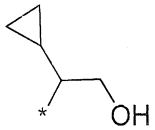
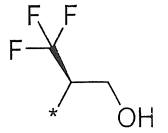
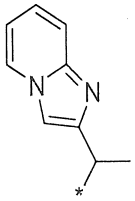
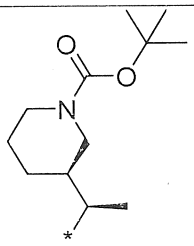
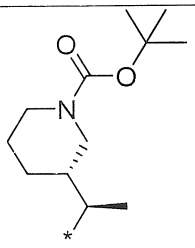
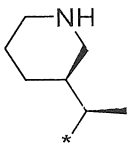
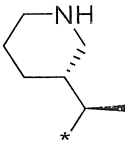
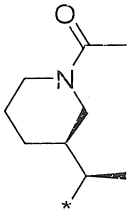
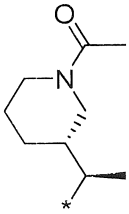
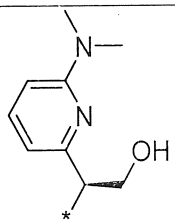
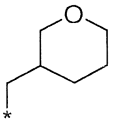
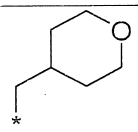
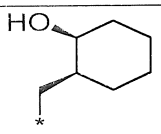
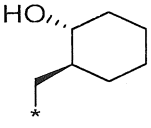
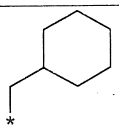
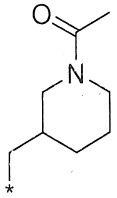
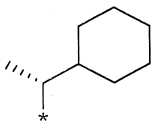
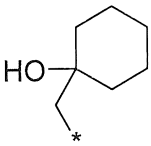
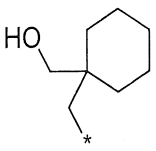
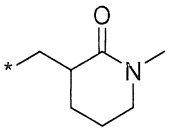
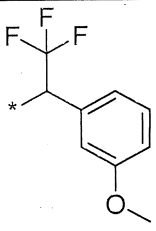
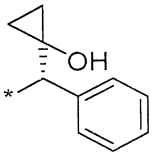
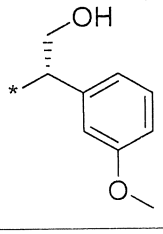
- hydro;
- các nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10};
- indan và tetrahydronaphatalen, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10};
- oxetan và oxanyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và
- nhóm hydrocacbon no không vòng C_{1-6} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; halogen; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; phenyl; và oxetan; nhóm phenyl hoặc oxetan này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

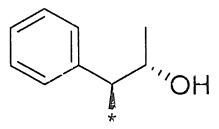
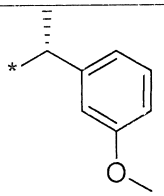
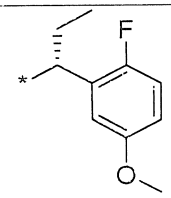
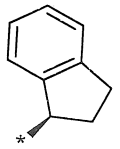
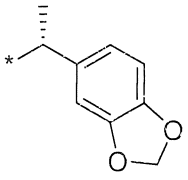
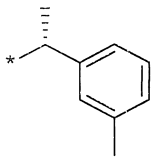
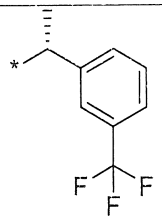
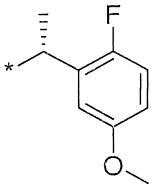
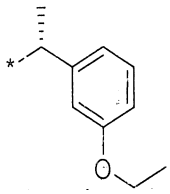
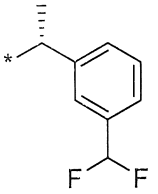
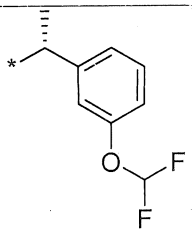
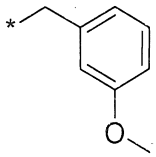
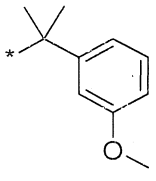
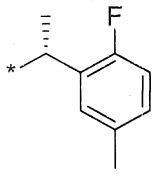
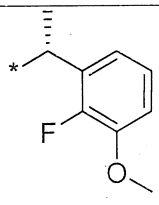
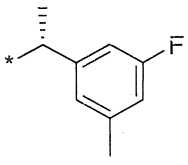
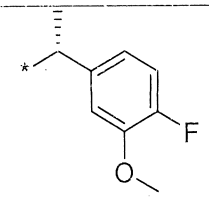
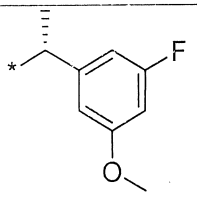
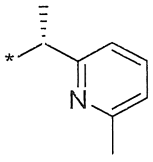
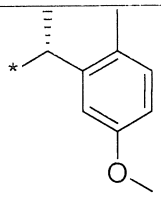
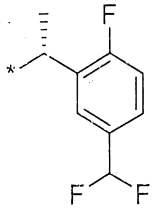
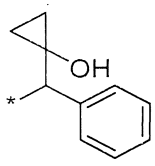
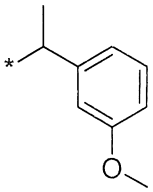
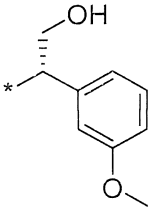
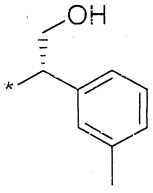
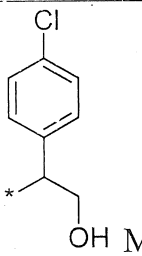
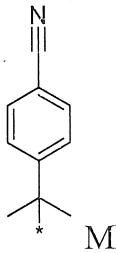
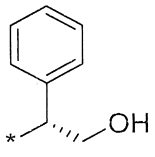
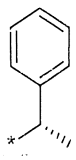
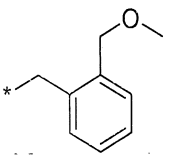
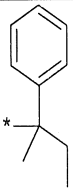
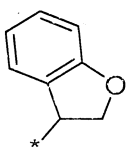
1.140A Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.132 trong đó R^9 được chọn từ các nhóm HA đến SX trong Bảng 3 dưới đây, trong đó * đánh dấu điểm nối với nguyên tử N.

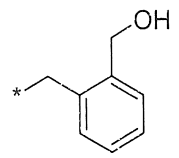
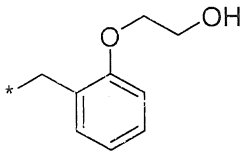
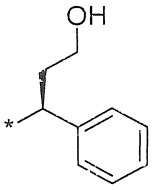
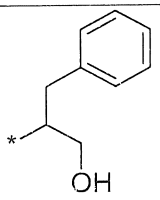
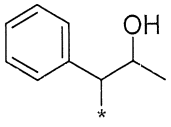
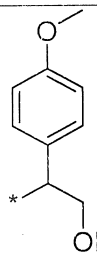
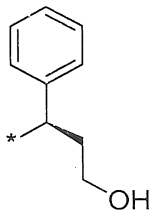
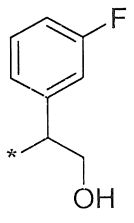
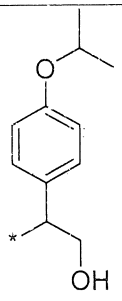
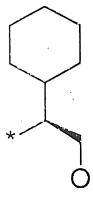
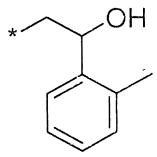
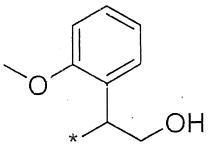
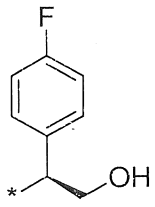
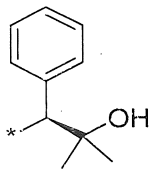
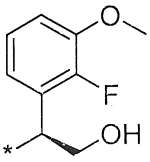
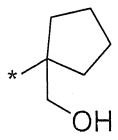
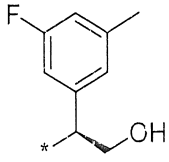
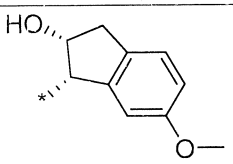
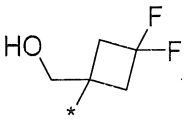
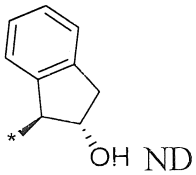
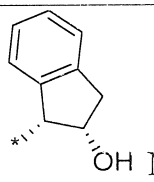
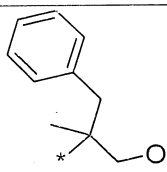
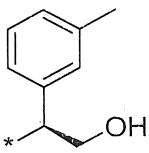
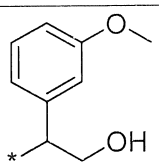
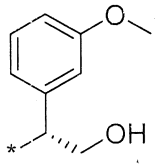
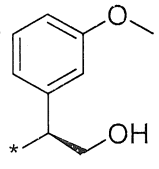
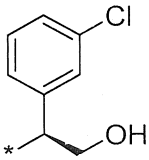
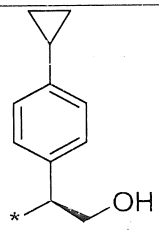
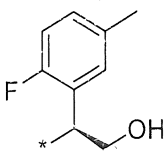
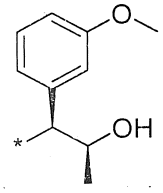
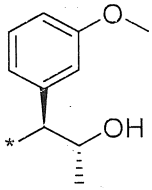
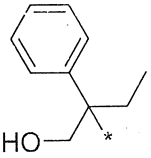
 HA	 HB	 HC	 HD
 HE	 HF	 HG	 HH

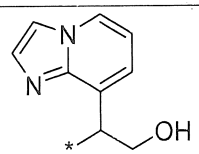
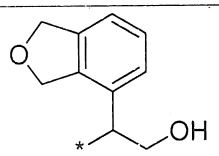
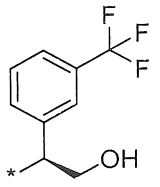
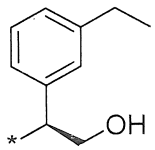
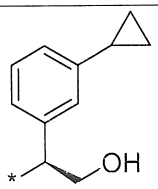
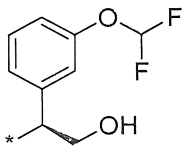
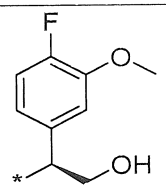
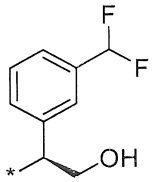
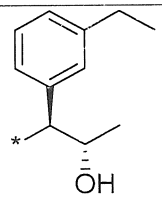
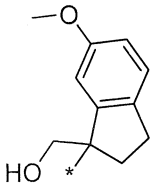
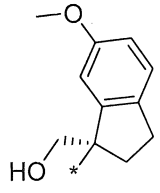
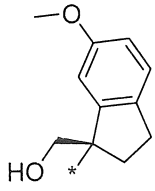
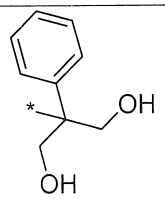
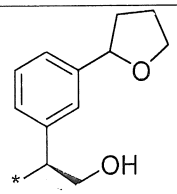
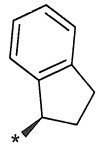
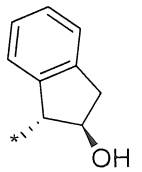
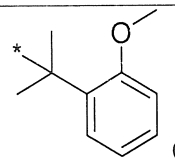
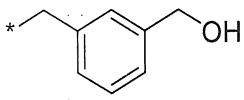
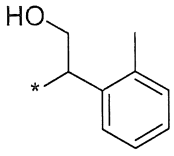
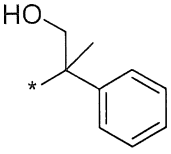
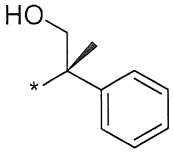
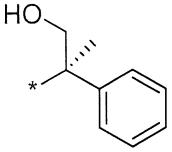
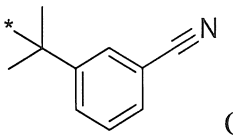
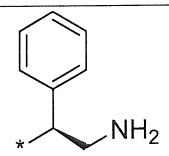
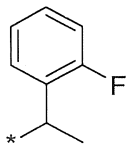
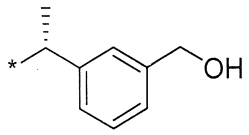
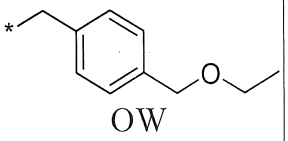
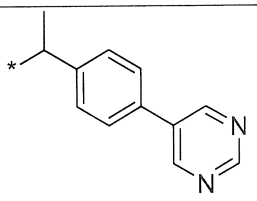
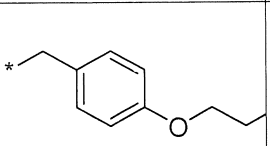
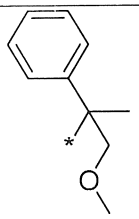
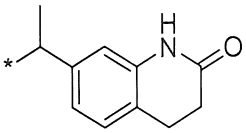
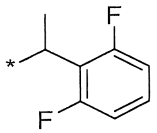
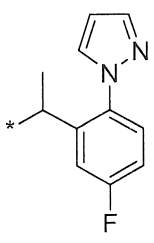
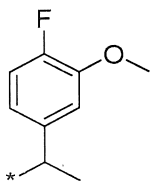
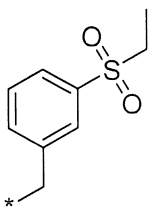
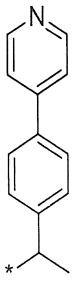
 HI	 HJ	 HK	 HL
 HM	 HN	 HO	 HP
 HQ	 HR	 HS	 HT
 HU	 HV	 HW	 HX
 HY	 HZ	 IA	 IB
 IC	 ID	 IE	 IF
 IG	 IH	 II	 IJ
 IK	 IL	 IM	 IN
 IO	 IP	 IQ	 IR

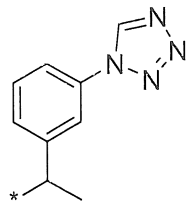
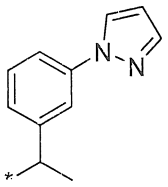
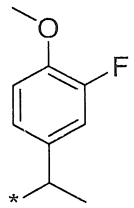
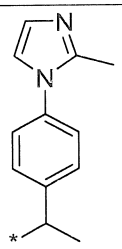
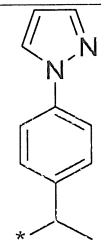
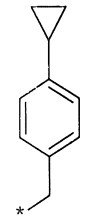
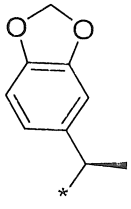
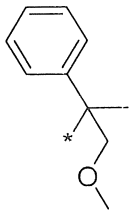
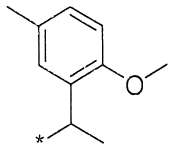
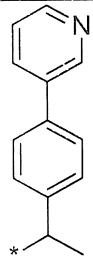
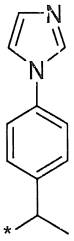
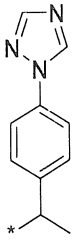
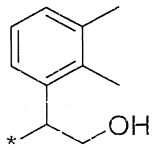
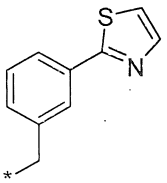
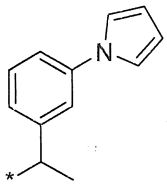
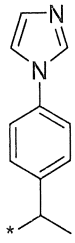
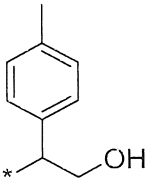
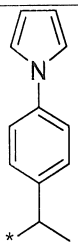
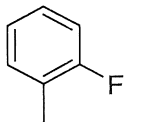
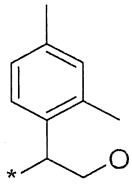
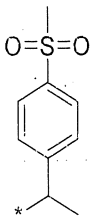
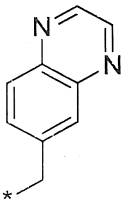
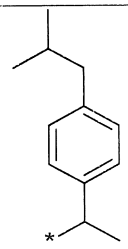
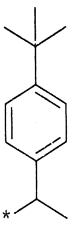
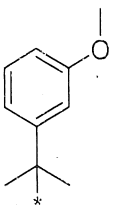
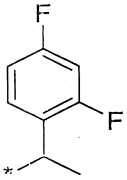
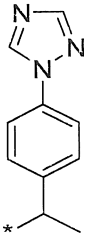
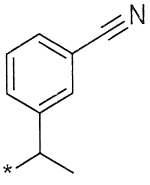
 IS	 IT	 IU	 IV
 IW	 IX	 IY	 IZ
 JA	 JB	 JC	 JD
 JE	 JF	 JG	 JH
 JI	 JJ	 JK	 JL
 JM	 JN	 JO	 JP
 JQ	 JR	 JS	 JT
 JU	 JV	 JW	 JX

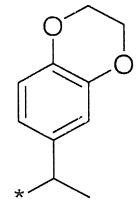
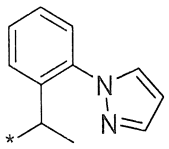
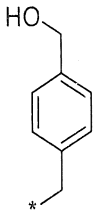
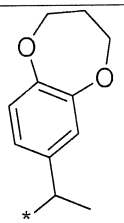
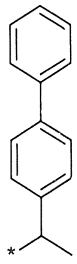
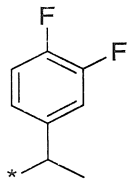
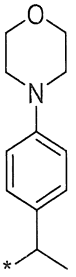
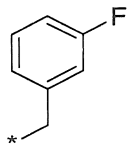
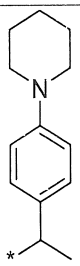
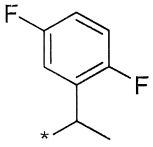
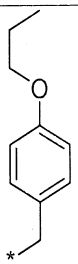
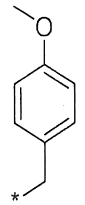
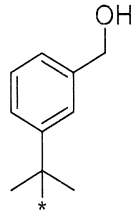
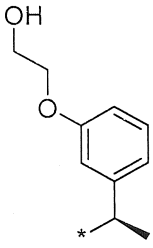
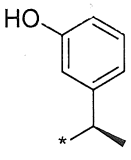
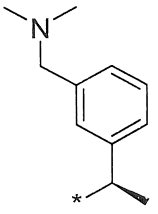
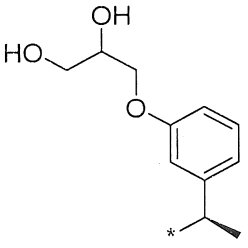
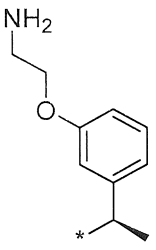
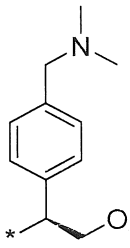
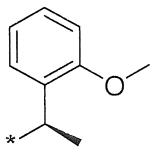
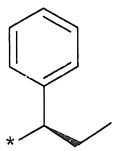
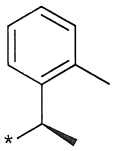
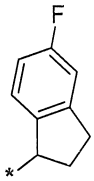
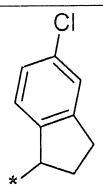
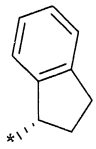
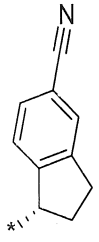
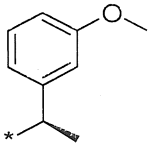
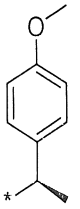
 JY	 JZ	 KA	 KB
 KC	 KD	 KE	 KF
 KG	 KH	 KI	 KJ
 KK	 KL	 KM	 KN
 KO	 KP	 KQ	 KR
 KS	 KT	 KU	 KV
 KW	 KX	 KY	 KZ
 LA	 LB	 LC	 LD

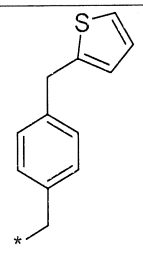
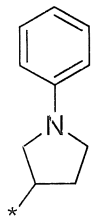
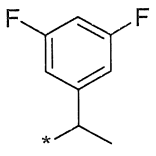
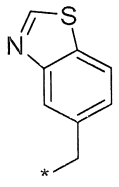
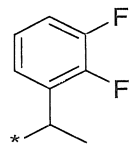
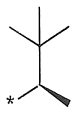
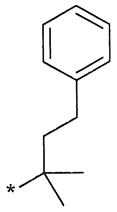
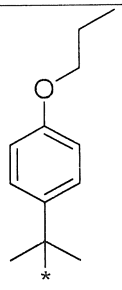
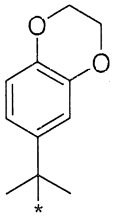
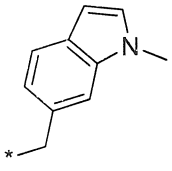
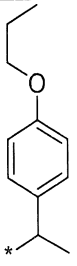
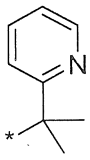
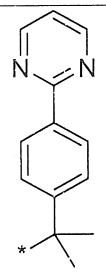
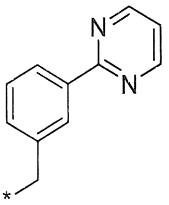
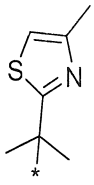
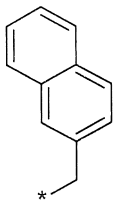
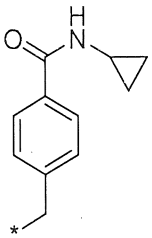
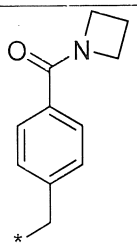
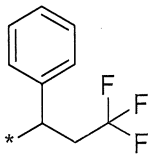
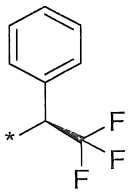
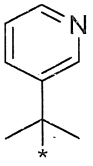
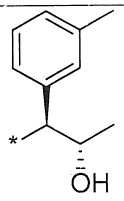
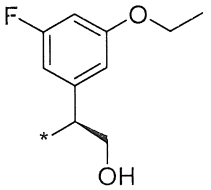
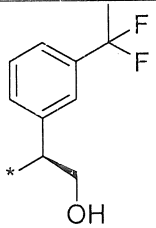
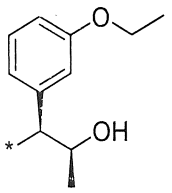
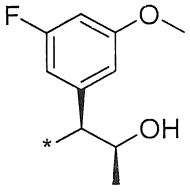
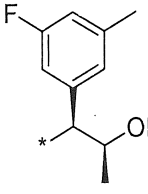
 LE	 LF	 LG	 LH
 LI	 LJ	 LK	 LL
 LM	 LN	 LO	 LP
 LQ	 LR	 LS	 LT
 LU	 LV	 LW	 LX
 LY	 LZ	 MA	 MB
 MC	 MD	 ME	 MF
 MG	 MH	 MI	 MJ

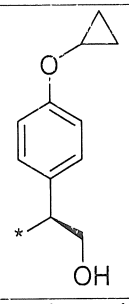
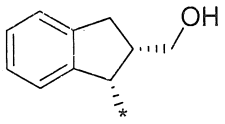
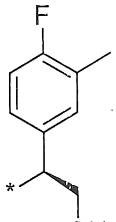
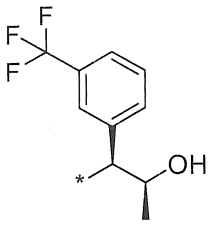
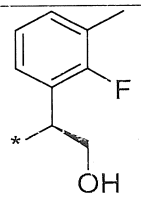
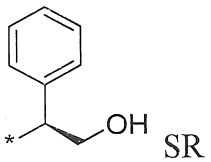
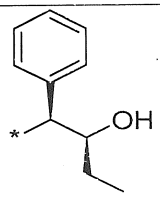
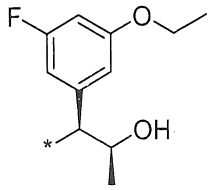
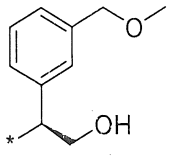
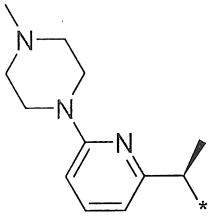
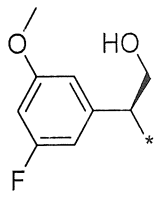
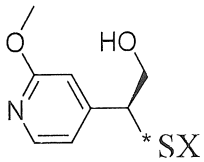
 MK	 ML	 MM	 MN
 MO	 MP	 MQ	 MR
 MS	 MT	 MU	 MV
 MW	 MX	 MY	 MZ
 NA	 NB	 NC	 ND
 NE	 NF	 NG	 NH
 NO	 NP	 NQ	 NR
 NS	 NT	 NU	 NV

 NW	 NX	 NY	 NZ
 OA	 OB	 OC	 OD
 OE	 OF	 OG	 OH
 OI	 OJ	 OK	 OL
 OM	 ON	 OO	 OP
 OQ	 OR	 OS	 OT
 OU	 OV	 OW	 OX
 OY	 OZ	 PA	 PB
 PC	 PD	 PE	 PF

 PG	 PH	 PI	 PJ
 PK	 PL	 PM	 PN
 PO	 PP	 PQ	 PR
 PS	 PT	 PU	 PV
 PW	 PX	 PY	 PZ
 QA	 QB	 QC	 QD
 QE	 QF	 QG	 QH

 QI	 QJ	 QK	 QL
 QM	 QN	 QO	 QP
 QQ	 QR	 QS	 QT
 QU	 QV	 QW	 QX
 QY	 QZ	 RA	 RB
 RC	 RD	 RE	 RF
 RG	 RH	 RI	 RJ

 RK	 RL	 RM	 RN
 RO	 RP	 RQ	 RR
 RS	 RT	 RU	 RV
 RW	 RX	 RY	 RZ
 SA	 SB	 SC	 SD
 SE	SF	 SG	 SH
 SI	 SJ	 SK	 SL

 SM	 SN	 SO	 SP
 SQ	 SR	 SS	 ST
 SU	 SV	 SW	 SX

1.140B Hợp chất theo phương án 1.140A trong đó R^9 được chọn từ các nhóm IH, KQ, NG và NP trong Bảng 3, trong đó * đánh dấu điểm nối với nguyên tử N.

1.140C Hợp chất theo phương án 1.140A trong đó R^9 được chọn từ các nhóm SV, SW và SX trong Bảng 3, trong đó * đánh dấu điểm nối với nguyên tử N.

1.140D Hợp chất theo phương án 1.140B trong đó R^9 là nhóm NG trong Bảng 3, trong đó * đánh dấu điểm nối với nguyên tử N.

1.140E Hợp chất theo phương án 1.140B trong đó R^9 là nhóm SW trong Bảng 3, trong đó * đánh dấu điểm nối với nguyên tử N.

1.141 Hợp chất theo phương án 1.126 trong đó NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng có từ 4 đến 12 thành phần trên vòng trong đó, ngoài nguyên tử nitơ của NR^8R^9, nhóm dị vòng tùy ý chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng nữa là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.142 Hợp chất theo phương án 1.141 trong đó NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng có từ 4 đến 11 thành phần trên vòng trong đó, ngoài nguyên tử nitơ của NR^8R^9, nhóm dị

vòng tùy ý chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng nữa là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.143 Hợp chất theo phương án 1.142 trong đó NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng được chọn từ:

- các nhóm dị vòng một vòng có từ 4 đến 7 thành phần trên vòng trong đó, ngoài nguyên tử nitơ của NR^8R^9, nhóm dị vòng tùy ý chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng nữa là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10};
- các nhóm dị vòng hai vòng không thơm có từ 7 đến 10 thành phần trên vòng trong đó, ngoài nguyên tử nitơ của NR^8R^9, nhóm dị vòng tùy ý chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng nữa là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và
- các nhóm dị vòng hai vòng có từ 7 đến 11 thành phần trên vòng, một vòng của nhóm dị vòng hai vòng này là thơm và vòng còn lại là không thơm; trong đó, ngoài nguyên tử nitơ của NR^8R^9, nhóm dị vòng tùy ý chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng nữa là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.144 Hợp chất theo phương án 1.143 trong đó NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng được chọn từ:

- các nhóm dị vòng một vòng có từ 4 đến 7 thành phần trên vòng trong đó, ngoài nguyên tử nitơ của NR^8R^9, nhóm dị vòng tùy ý chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng nữa là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.145 Hợp chất theo phương án 1.143 hoặc Phương án 1.144 trong đó nhóm dị vòng một vòng là không thơm.

1.146 Hợp chất theo phương án 1.145 trong đó nhóm dị vòng một vòng này được chọn từ azetidin, pyrolidin, piperidin, azepan, morpholin và piperazin, nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.147 Hợp chất theo phương án 1.143 trong đó NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng được chọn từ:

- các nhóm dị vòng hai vòng không thơm có từ 7 đến 10 thành phần trên vòng trong đó, ngoài nguyên tử nitơ của NR^8R^9, nhóm dị vòng tùy ý chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng nữa là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.148 Hợp chất theo phương án 1.147 trong đó NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng được chọn từ:

- các nhóm dị vòng hai vòng cầu nối và hai vòng xoắn spiro, hai vòng ngưng tụ không thơm có từ 7 đến 10 thành phần trên vòng trong đó, ngoài nguyên tử nitơ của NR^8R^9, nhóm dị vòng tùy ý chứa 1 thành phần trên vòng nữa là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.149 Hợp chất theo phương án 1.148 trong đó NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng được chọn từ:

- các nhóm dị vòng hai vòng cầu nối và hai vòng xoắn spiro, hai vòng ngưng tụ không thơm có từ 7 đến 10 thành phần trên vòng trong đó, ngoài nguyên tử nitơ của NR^8R^9, nhóm dị vòng tùy ý không chứa thành phần trên vòng nữa là nguyên tử khác loại; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.150 Hợp chất theo phương án 1.149 trong đó NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng không thơm được chọn từ 5.5 các nhân dị vòng hai vòng ngưng tụ; 5.6 các nhân dị vòng hai vòng ngưng tụ; spiroxyclopropylpiperidin; các azabixyclo-heptan; và các azabixyclooctan; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.151 Hợp chất theo phương án 1.141 trong đó NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng được chọn từ:

- các nhóm dị vòng hai vòng ngưng tụ có từ 7 đến 11 thành phần trên vòng, một vòng của nhóm dị vòng hai vòng ngưng tụ này là thơm và vòng còn lại là không thơm; trong đó, ngoài nguyên tử nitơ của NR^8R^9, nhóm dị vòng tùy ý chứa 1 hoặc 2

thành phần trên vòng nữa là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.151A Hợp chất theo phương án 1.141 trong đó NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng được chọn từ:

- các nhóm dị vòng hai vòng ngưng tụ có từ 7 đến 12 thành phần trên vòng, một vòng của nhóm dị vòng hai vòng ngưng tụ này là thơm và vòng còn lại là không thơm; trong đó, ngoài nguyên tử nitơ của NR^8R^9, nhóm dị vòng tùy ý chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng nữa là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.152 Hợp chất theo phương án 1.151 hoặc Phương án 1.51A trong đó vòng thơm của nhân dị vòng hai vòng ngưng tụ này là vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N và O.

1.153 Hợp chất theo phương án 1.152 trong đó vòng thơm của nhân dị vòng hai vòng ngưng tụ này là vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nitơ; ví dụ trong đó vòng thơm được chọn từ các vòng benzen, pyrol, pyridin và pyrimidin.

1.154 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.151 đến 1.153 trong đó vòng không thơm được chọn từ các vòng có 5, 6, và 7 cạnh và các vòng hai vòng cầu nối, với điều kiện rằng tổng số thành phần trên vòng trong nhóm dị vòng không vượt quá 11.

1.154 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.151 đến 1.153 trong đó vòng không thơm được chọn từ các vòng có 5, 6, và 7 cạnh, với điều kiện rằng tổng số thành phần trên vòng trong nhóm dị vòng không vượt quá 11.

1.155 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.151 đến 1.154 trong đó nguyên tử nitơ của NR^8R^9 nằm ở vòng không thơm.

1.156 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.151 đến 1.154 trong đó vòng không thơm được chọn từ các vòng có 5, 6, và 7 cạnh chứa thành phần trên vòng đơn là nguyên tử khác loại nitơ và các vòng có 6 và 7 cạnh chứa một nitơ và một thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại oxy.

1.157 Hợp chất theo phương án 1.151 trong đó NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng được chọn từ tetrahydroisoquinolin; tetrahydroquinolin; dihydroindol; dihydroisoindol; tetrahydrobenzazepin; pyrimidinopiperidin; benzomorpholin và benzo-homomorpholin; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

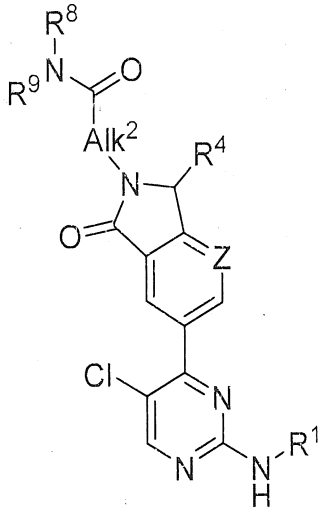
1.157A Hợp chất theo phương án 1.141 trong đó NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng được chọn từ tetrahydroisoquinolin; tetrahydroquinolin; tetrahydronaphtyridin; dihydroindol; dihydroisoindol; tetrahydrobenzazepin; pyrimidinopiperidin; benzomorpholin; benzo-homomorpholin; azatrixyclododecatrienyl; và tetrahydro-oxopyrimidoazepin trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.158 Hợp chất theo phương án 1.157 trong đó NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng được chọn từ tetrahydroisoquinolin và tetrahydrobenzazepin; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.159 Hợp chất theo phương án 1.158 trong đó NR^8R^9 tạo thành nhóm tetrahydroisoquinolin mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

1.160 Hợp chất theo phương án 1.158 trong đó NR^8R^9 tạo thành nhóm tetrahydrobenzazepin mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}.

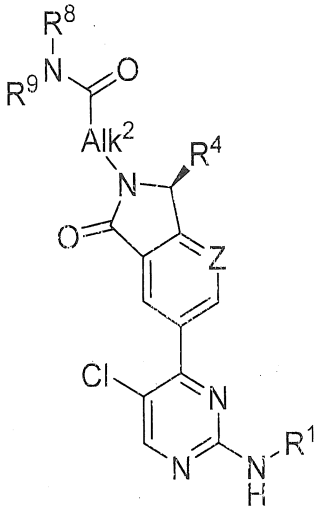
1.161 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.126 đến 1.160 có công thức (8):



(8)

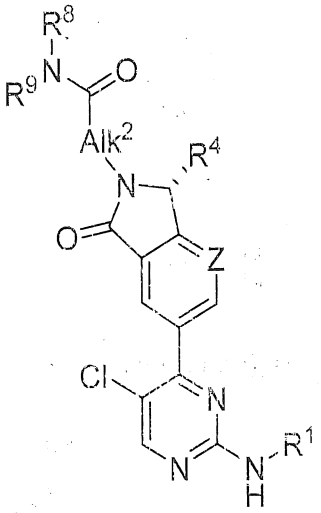
hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^1, R^4, R^8, R^9, Alk^2 và Z là như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án trước đó.

1.161A Hợp chất theo phương án 1.161 trong đó hợp chất có cấu trúc (8A):



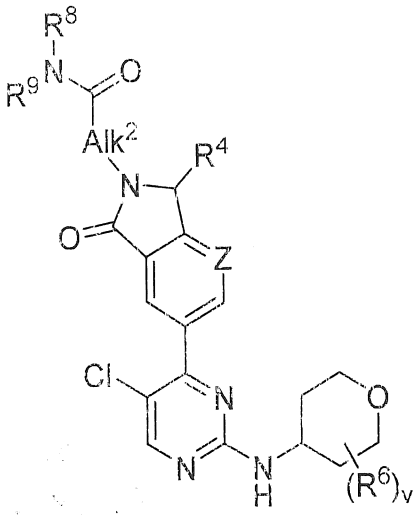
(8A)

1.161B Hợp chất theo phương án 1.161 trong đó hợp chất có cấu trúc (8B):



(8B)

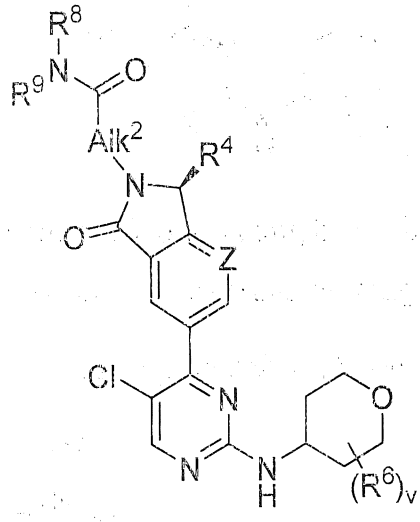
1.162 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.126 đến 1.160 có công thức (9):



(9)

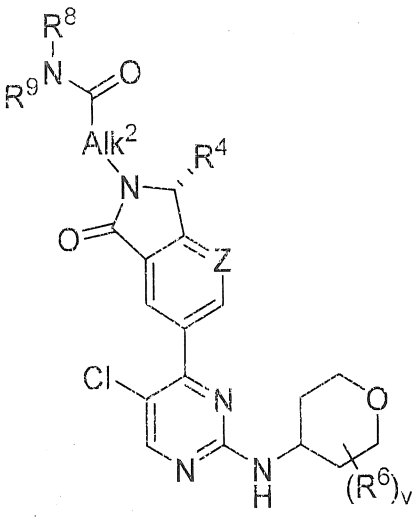
hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^4, R^6, R^8, R^9, Alk^2, Z và v như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án trước đó.

1.162A Hợp chất theo phương án 1.162 trong đó hợp chất có cấu trúc (9A):



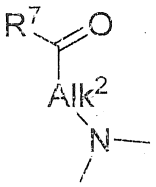
(9A)

1.162B Hợp chất theo phương án 1.162 trong đó hợp chất có cấu trúc (9B):

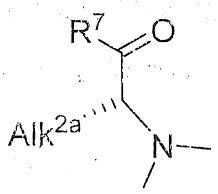


(9B)

1.162C Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.161 đến 1.162B trong đó gốc:

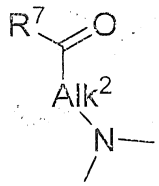


có cấu trúc:

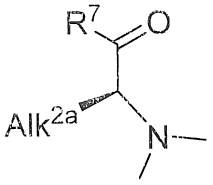


trong đó Alk^{2a} là gốc của Alk^2.

1.162D Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.161 đến 1.162B trong đó gốc:



có cấu trúc:



trong đó Alk^{2a} là gốc của Alk^2.

1.163 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.100 và 1.102 đến 1.162D trong đó R^{10} được chọn từ:

- halogen; hydroxy; oxo; xyano;
- OR^{12} trong đó R^{12} là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng halogen;
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 thành phần trên vòng trong đó 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13} được chọn từ hydroxy; halogen; xyano; và $-(O)_v$-Hyd^1 trong đó v là 0 hoặc 1; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11}; và
- các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 thành phần trên vòng trong đó 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}; và

R^{11} được chọn từ hydro và nhóm hydrocacbon C_{1-4}.

1.164 Hợp chất theo phương án 1.163 trong đó R^{10} được chọn từ:

- halogen; hydroxy; oxo; xyano;
- OR^{12} trong đó R^{12} là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng halogen;
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} (ví dụ nhóm alkyl, alkenyl hoặc alkynyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo;

halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11}; và

- aryl và các nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 thành phần trên vòng trong đó 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; halogen; halogen; xyano; và $-(O)_v$-Hyd^1 trong đó v là 0 hoặc 1; và

R^{11} được chọn từ hydro và nhóm hydrocacbon C_{1-4} (ví dụ nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl hoặc xycloalkyl).

1.165 Hợp chất theo phương án 1.164 trong đó R^{10} được chọn từ:

- flo; clo; hydroxy; oxo; xyano; metoxy; etoxy; triflometoxy; diflometoxy;
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-6} (ví dụ nhóm alkyl, alkenyl hoặc alkynyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; flo; amino; mono- hoặc di-C_{1-2} alkylamino; trong đó một nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-6} tùy ý có thể được thay thế bằng O, SO_2 hoặc NR^{11}; và
- aryl và các nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 thành phần trên vòng trong đó 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; flo; clo; và $-(O)_v$-Hyd^1 trong đó v là 0 hoặc 1; và

R^{11} được chọn từ hydro và nhóm C_{1-2} alkyl.

1.166 Hợp chất theo phương án 1.165 trong đó R^{10} được chọn từ:

- flo; clo; hydroxy; oxo; xyano; metoxy; etoxy; triflometoxy; diflometoxy;
- nhóm hydrocacbon C_{1-4} (ví dụ nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xyclopropyl, metylxyclopropyl hoặc xyclopropylmetyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; flo; amino; mono- hoặc di-C_{1-2} alkylamino; trong đó một nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm C_{1-4} alkyl tùy ý có thể được thay thế bằng O;
- phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; flo; clo; và $-(O)_v$-Hyd^1 trong đó v là 0 hoặc 1;

- các nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 thành phần trên vòng trong đó 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; flo; clo; và $-(O)_v$-Hyd^1 trong đó v là 0 hoặc 1.

1.167 Hợp chất theo phương án 1.166 trong đó R^{10} được chọn từ:

- flo; clo; hydroxy; oxo; xyano; metoxy; etoxy; triflometoxy; diflometoxy;
- nhóm hydrocacbon C_{1-4} no (ví dụ C_{1-4} alkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopropylmetyl hoặc metylxyclopropyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy và flo; trong đó một nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon C_{1-4} này tùy ý có thể được thay thế bằng O;
- phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; flo; clo; và $-(O)_v$-Hyd^1 trong đó v là 0 hoặc 1;
- các nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 thành phần trên vòng trong đó 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; flo; clo; và $-(O)_v$-Hyd^1 trong đó v là 0 hoặc 1.

1.168 Hợp chất theo phương án 1.167 trong đó R^{10} được chọn từ:

- flo; clo; hydroxy; oxo; xyano; metoxy; etoxy; triflometoxy; diflometoxy;
- nhóm hydrocacbon C_{1-4} no (ví dụ C_{1-4} alkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopropylmetyl hoặc metylxyclopropyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy và flo; trong đó một nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon C_{1-4} này tùy ý có thể được thay thế bằng O;
- phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; flo; clo; và $-(O)_v$-Hyd^1 trong đó v bằng 0 hoặc 1;
- các nhóm heteroaryl có 5 thành phần trên vòng trong đó 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ $-(O)_v$-Hyd^1 trong đó v bằng 0.

1.169 Hợp chất theo phương án 1.168 trong đó R^{10} được chọn từ oxo; flo; clo; xyano; metyl; etyl; isopropyl; *tert*-butyl; hydroxymetyl; triflometyl; metoxy; ; triflometoxy; diflometoxy; phenyl; và thiazolyl.

1.169A Hợp chất theo phương án 1.163 trong đó R^{10} được chọn từ flo, metyl, metoxy và dimetylamino.

1.169B Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.100 và 1.102 đến 1.169 trong đó có 0, 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế R^{10} có mặt trong R^7.

1.169C Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.100 và 1.102 đến 1.169 trong đó có 0, 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^{10} có mặt trong R^7.

1.169D Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.100 và 1.102 đến 1.169 trong đó có 0, 1 hoặc 2 phần tử thế R^{10} có mặt trong R^7.

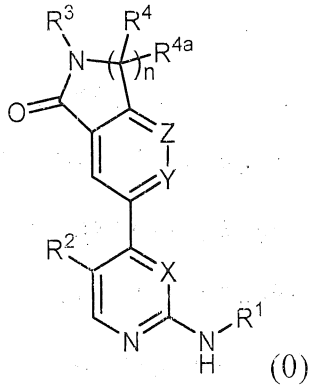
1.169E Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.100 và 1.102 đến 1.169 trong đó có 1 hoặc 2 phần tử thế R^{10} có mặt trong R^7.

1.169F Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.100 và 1.102 đến 1.169 trong đó có 0 phần tử thế R^{10} có mặt trong R^7.

1.169G Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.100 và 1.102 đến 1.169 trong có 1 phần tử thế R^{10} có mặt trong R^7.

1.169H Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.100 và 1.102 đến 1.169 trong đó có 2 phần tử thế R^{10} có mặt trong R^7.

1.169J Hợp chất có công thức (0):



(0)

hoặc muối dược dụng, N-oxit hoặc chất hỗ biến của nó; trong đó:

n là 1 hoặc 2;

X là CH hoặc N;

Y được chọn từ CH và C-F;

Z được chọn từ C-R^z và N;

R^z được chọn từ hydro; flo; metoxy; và C_{1-2} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy hoặc metoxy;

R^1 được chọn từ:

- -$(Alk^1)_t$-Cyc^1; trong đó t bằng 0 hoặc 1; và Alk^1 là nhóm metylen; và
- các nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-6} mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^5 được chọn từ hydroxy; oxo; và xyano; và trong đó 1 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O (ví dụ để tạo thành nhóm alkoxyalkyl như metoxyetyl hoặc metoxypropyl;

Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ (a) các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng một vòng hoặc hai vòng không thơm có từ 3 đến 8 cạnh chứa 0 hoặc 1 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S, S(O) và $S(O)_2$; (b) các nhóm heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại trong đó một nguyên tử là N và các nguyên tử khác, khi có mặt, được chọn từ O, N và S; và (c) phenyl; (a), (b) và (c) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; amino; $N(Hyd^1)_2$; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1 và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy;

R^2 được chọn từ các nhóm hydro; flo, clo, brom, metyl, triflometyl, etyl, 1-hydroxyetyl, xyclopropyl, iso-propyl, vinyl và allyl

R^3 là hydro hoặc nhóm L^1-R^7;

R^4 được chọn từ hydro; metoxy; và C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, amino, di-C_{1-2} alkylamino, hoặc metoxyl;

R^{4a} được chọn từ hydro và metyl;

L^1 được chọn từ liên kết; Alk^2 và Alk^2-C(=O); trong đó Alk^2 là nhóm alkylen C_{1-4} mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy, metoxy, amino, metylamino, (dimetyl)amino và flo;

R^7 được chọn từ:

- hydro;
- CO_2H;
- NR^8R^9;
- nhóm dị vòng có từ 5 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O hoặc NR^{11} (ví dụ để tạo thành nhóm C_{1-4} alkoxy như metoxy hoặc *tert*-butyloxy; hoặc nhóm alkoxyalkyl như metoxymetyl; hoặc nhóm CH_2O; hoặc nhóm O-$CH(CH_3)_2$);

R^8 được chọn từ hydro, metyl, etyl, hydroxyetyl, aminoetyl và (dimetylamino)etyl;

R^9 được chọn từ:

- hydro;
- nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 10 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-6} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; flo; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 11 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng

C_{1-6} tùy ý có thể được thay thế bằng O (ví dụ để tạo ra liên kết O-ete giữa nhóm hydrocacbon không vòng và phần tử thế nhóm vòng cacbon được gắn vào; hoặc để tạo ra nhóm thế alkoxy như metoxy trong nhóm hydrocacbon không vòng);

hoặc NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng có từ 5 đến 12 thành phần trên vòng trong đó, ngoài nguyên tử nitơ của NR^8R^9, nhóm dị vòng tùy ý chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng nữa là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10};

R^{10} được chọn từ:

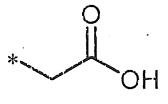
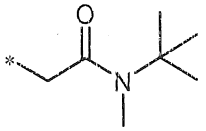
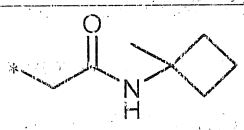
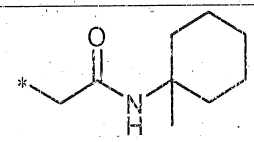
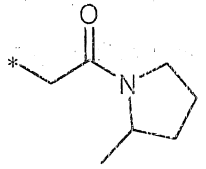
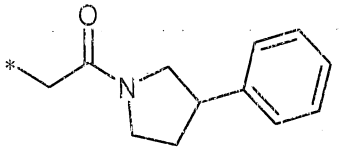
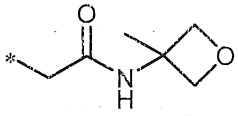
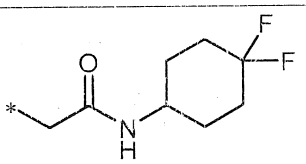
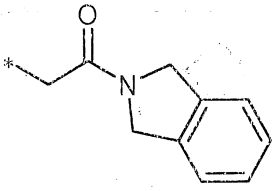
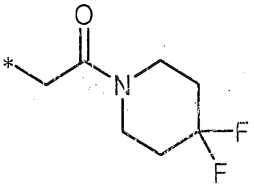
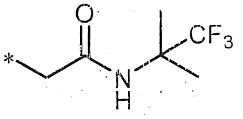
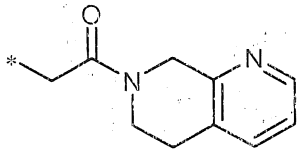
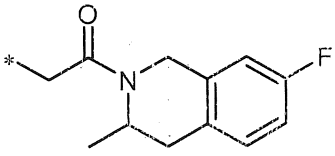
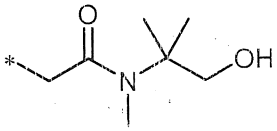
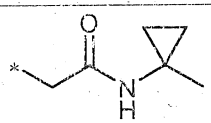
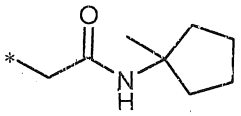
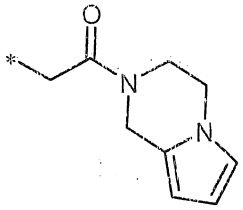
- flo; clo; hydroxy; oxo; xyano;
- OR^{12} trong đó R^{12} là metyl, etyl, propyl, *iso*-propyl hoặc xyclopropyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng flo;
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; flo; amino; dimetylamino; và các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 7 thành phần trên vòng trong đó 0, 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13} được chọn từ hydroxy; halogen; $-N(Hyd^1)_2$; và $-(O)_v$-Hyd^1 trong đó v là 0 hoặc 1; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O (ví dụ thu được nhóm alkoxy alkyl như metoxymetyl hoặc etoxymetyl; nhóm hydroxyalkoxy như hydroxyetoxy; hoặc nhóm $C(=O)O$-C_{1-4} alkyl như) SO_2 (ví dụ để tạo ra nhóm C_{1-3} alkyl sulphonyl như etylsulphonyl), hoặc NR^{11} (ví dụ để tạo ra nhóm alkylamino như metylamino, etylamino, dimetylamino hoặc metyl(etyl)amino, hoặc nhóm alkylaminoalkyl như metylaminometyl hoặc dimetylaminometyl; hoặc nhóm aminoalkoxy như aminoetoxy hoặc dimetylaminoetoxy; hoặc nhóm hydroxalkylamino như hydroxyetyl(metyl)amino; hoặc nhóm amit như $C(=O)NH$); và
- các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 7 thành phần trên vòng trong đó 0, 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}; và

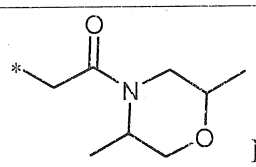
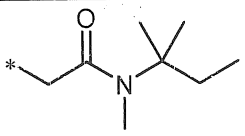
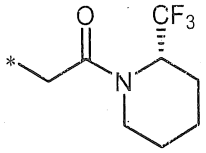
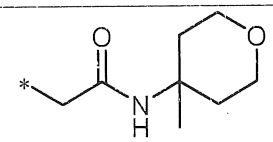
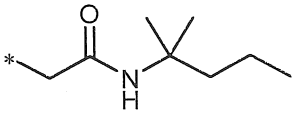
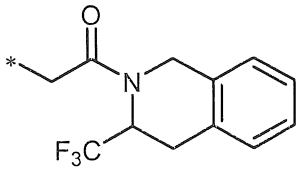
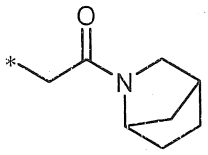
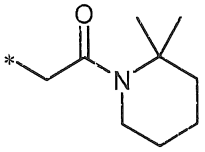
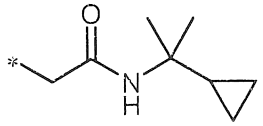
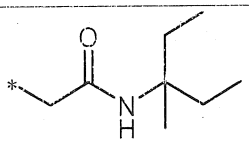
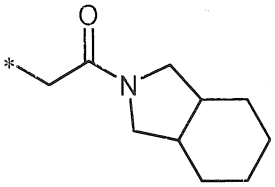
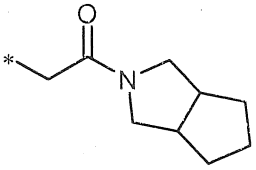
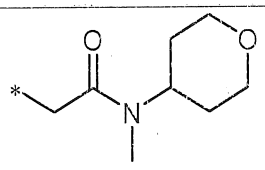
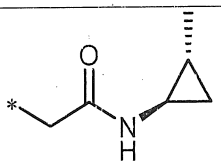
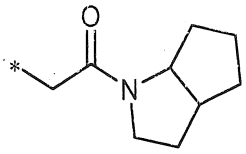
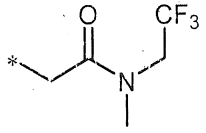
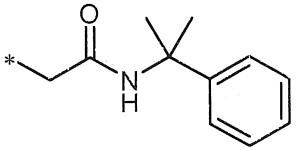
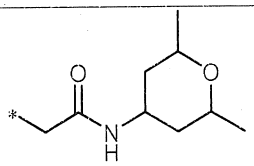
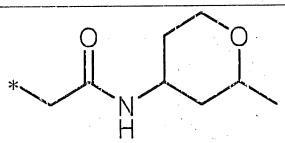
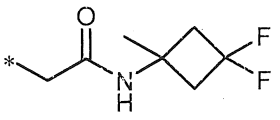
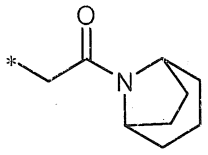
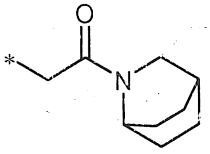
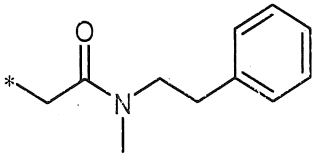
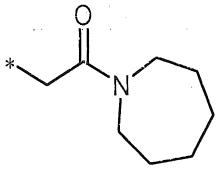
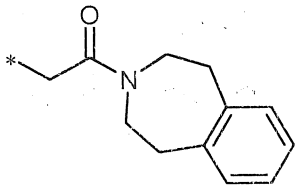
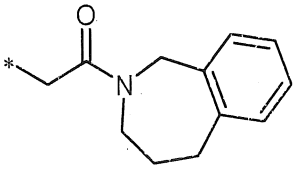
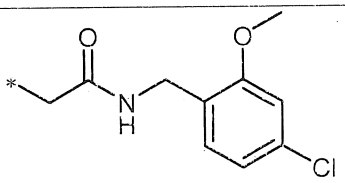
R^{11} được chọn từ hydro và nhóm hydrocacbon C_{1-4};

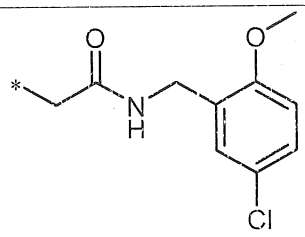
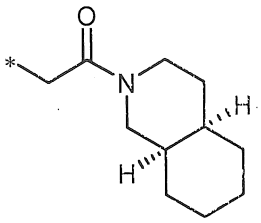
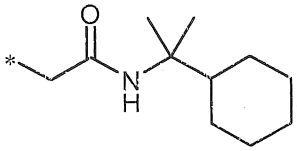
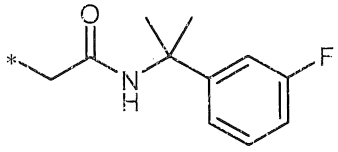
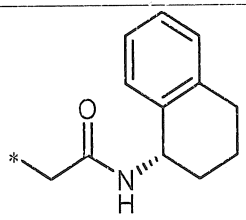
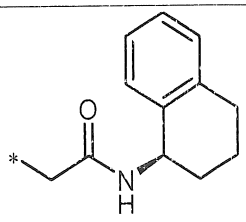
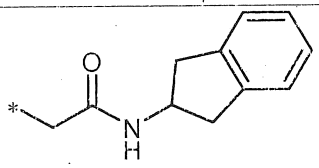
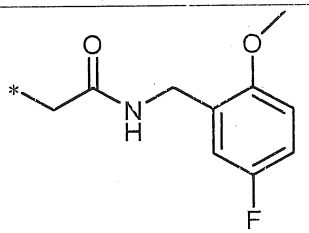
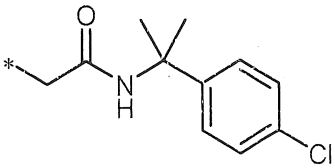
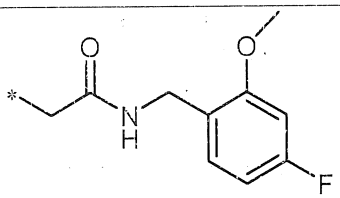
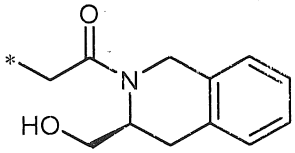
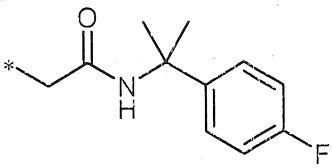
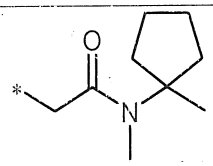
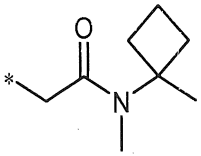
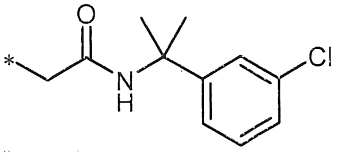
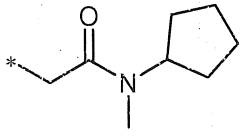
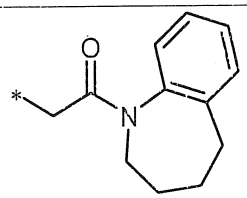
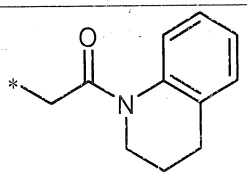
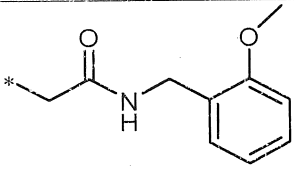
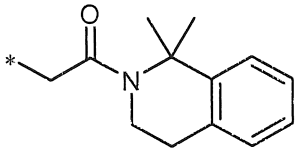
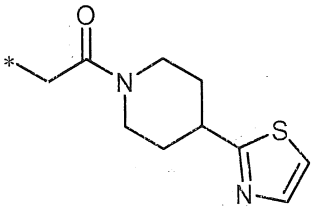
với điều kiện rằng hợp chất này không phải là 6-benzyl-3-{2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin-5(6H)-on và 3-{2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-7,8-dihydro-1,6-naphtyridin-5(6H)-on và các muối và các chất hỗ biến của chúng.

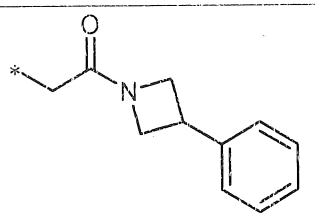
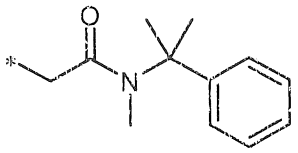
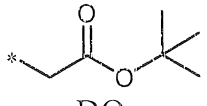
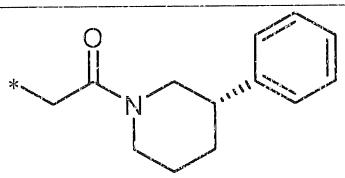
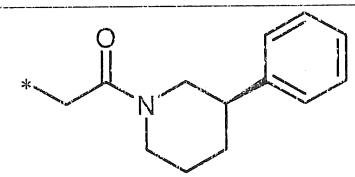
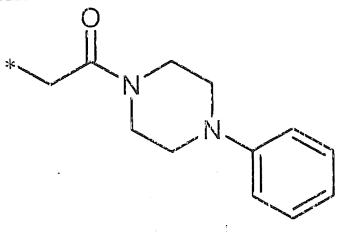
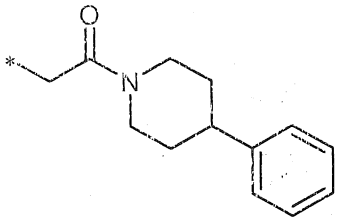
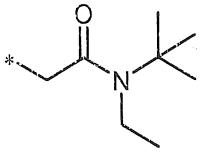
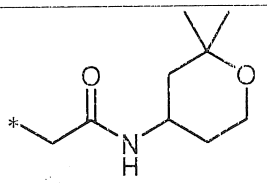
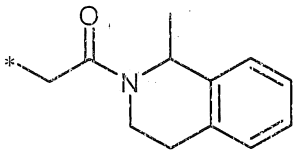
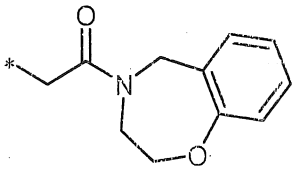
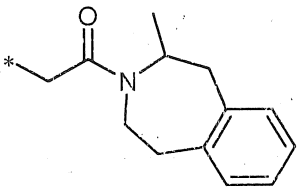
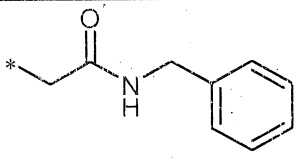
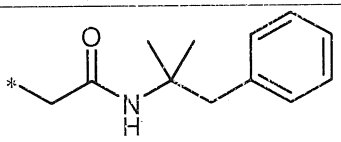
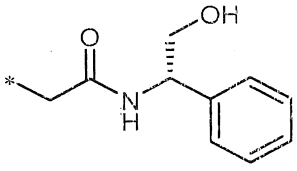
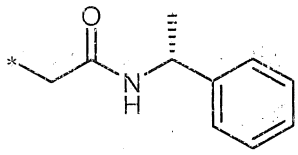
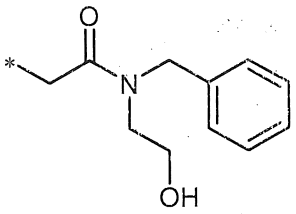
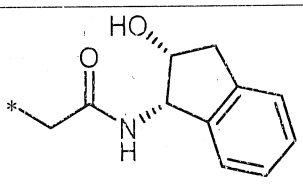
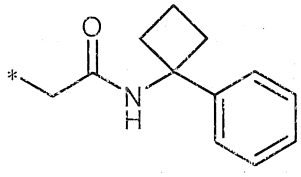
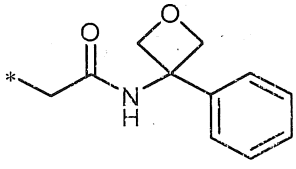
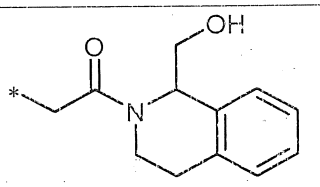
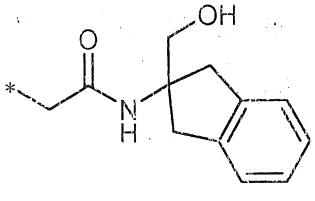
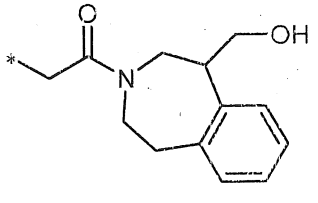
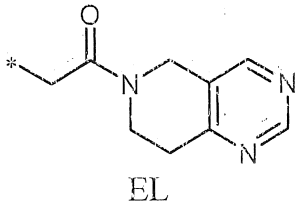
1.170 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.100 hoặc Phương án 1.169J trong đó R^3 được chọn từ các nhóm BA đến GBB trong Bảng 2 dưới đây, trong đó * đánh dấu điểm nối với nguyên tử N.

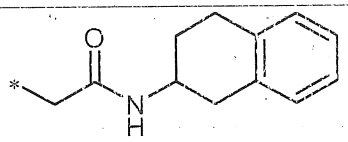
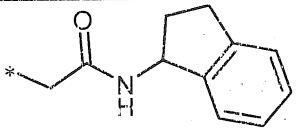
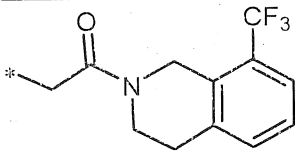
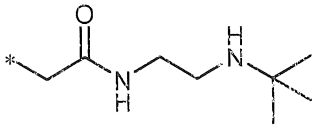
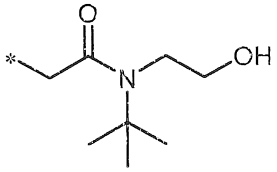
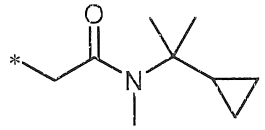
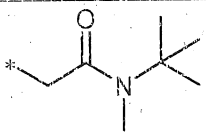
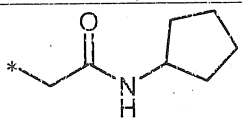
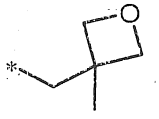
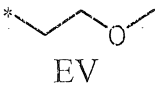
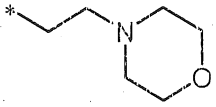
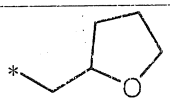
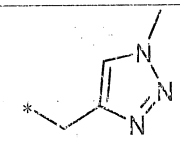
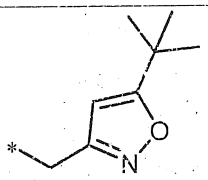
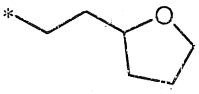
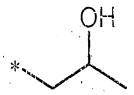
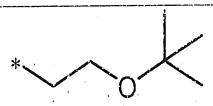
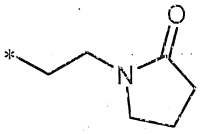
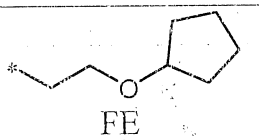
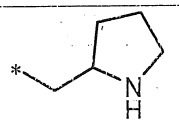
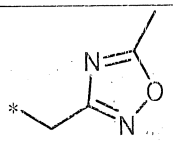
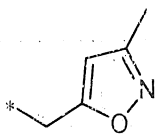
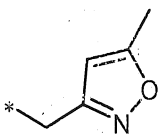
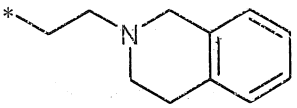
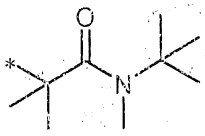
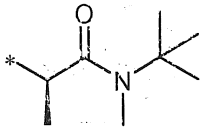
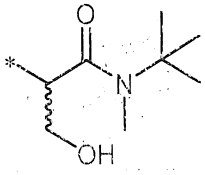
Bảng 2

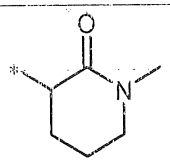
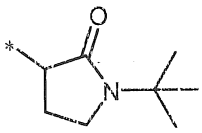
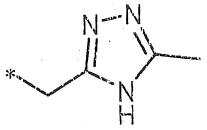
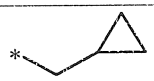
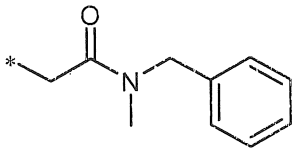
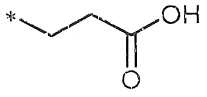
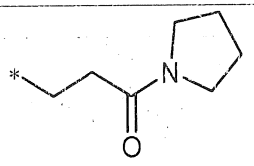
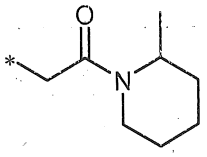
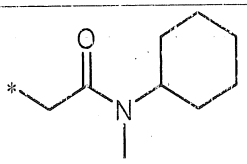
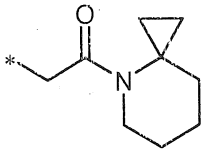
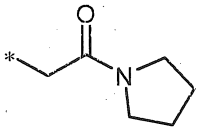
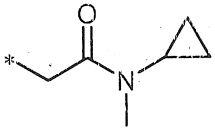
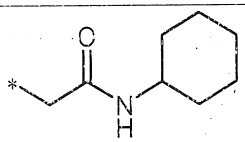
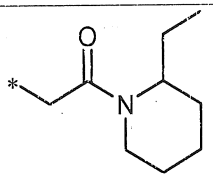
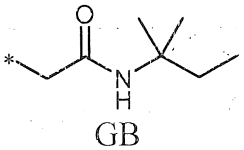
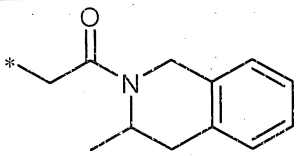
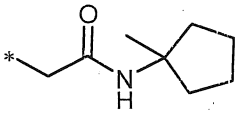
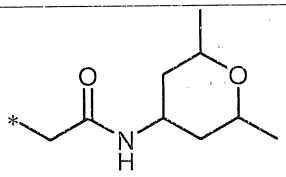
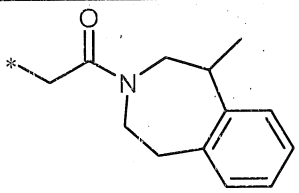
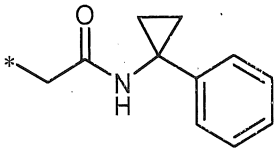
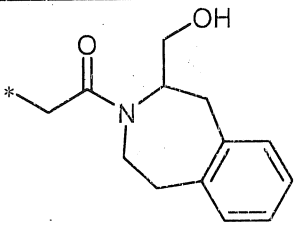
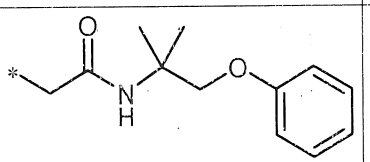
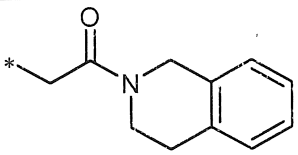
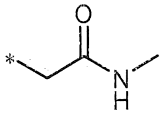
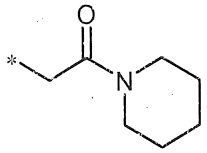
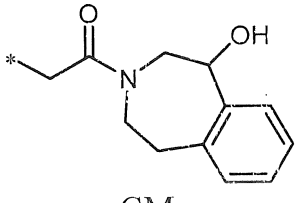
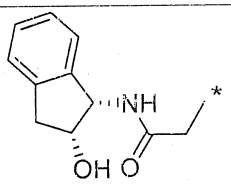
BA	 BB	 BC
 BD	 BE	 BF
 BG	 BH	 BI
 BJ	 BK	 BL
 BM	 BN	 BO
 BP	 BQ	 BR

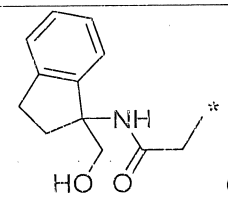
 BS	 BT	 BU
 BV	 BW	 BX
 BY	 BZ	 CA
 CB	 CC	 CD
 CE	 CF	 CG
 CH	 CI	 CJ
 CK	 CL	 CM
 CN	 CO	 CP
 CQ	 CR	 CS

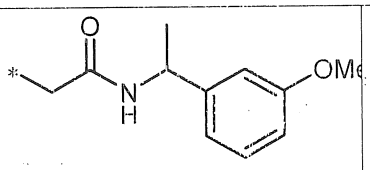
 CT	 CU	 CV
 CW	 CX	 CY
 CZ	 DA	 DB
 DC	 DD	 DE
 DF	 DG	 DH
 DI	 DJ	 DK
 DL	 DM	 DN

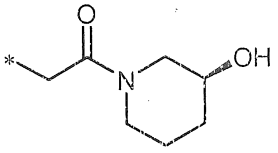
 DO	 DP	 DQ
 DR	 DS	 DT
 DU	 DV	 DW
 DX	 DY	 DZ
 EA	 EB	 EC
 ED	 EE	 EF
 EG	 EH	 EI
		 EL

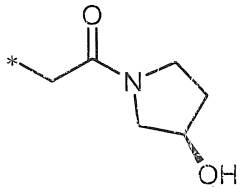
EJ	EK	
 EM	 EN	 EO
 EP	 EQ	 ER
 ES	 ET	 EU
 EV	 EW	 EX
 EY	 EZ	 FA
 FB	 FC	 FD
 FE	 FF	 FG
 FH	 FI	 FJ
 FK	 FL	 FM

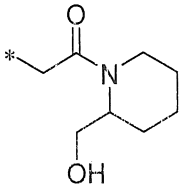
 FN	 FO	 FP
 FQ	 FR	 FS
 FT	 FU	 FV
 FW	 FX	 FY
 FZ	 GA	 GB
 GC	 GD	 GE
 GF	 GG	 GH
 GI	 GJ	 GK
 GL	 GM	 GN

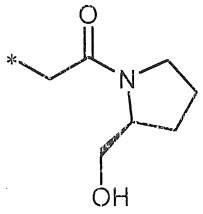

GO

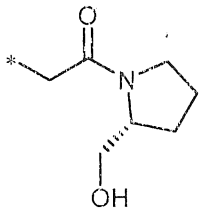

GP

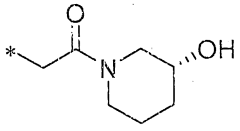

GQ

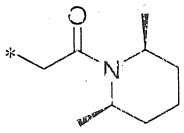

GR

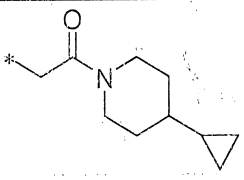

GS

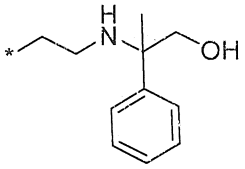

GT

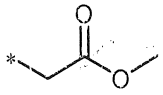

GU

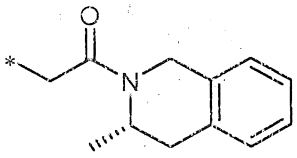

GV

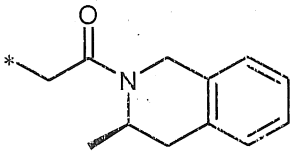

GW

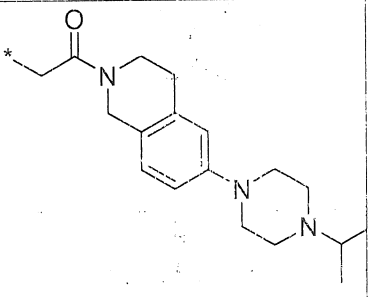

GX

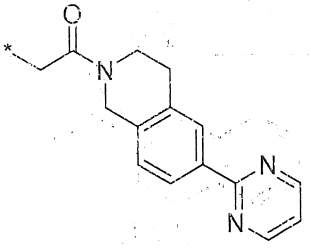

GY

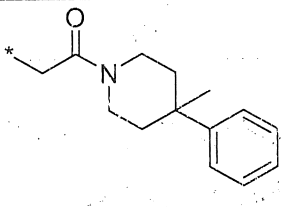

GZ

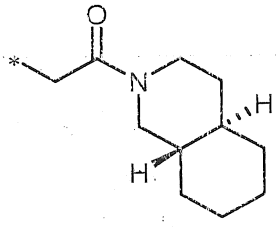

GAA

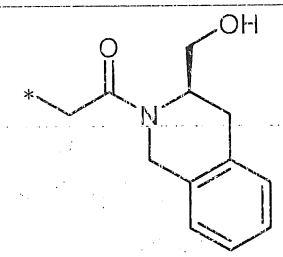

GAB

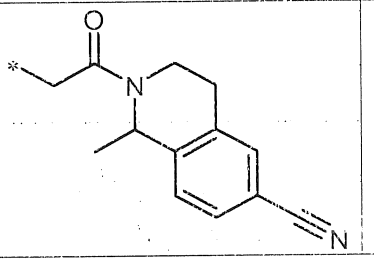

GAC

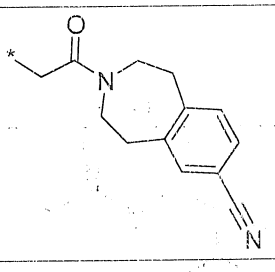

GAD

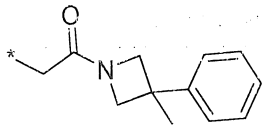
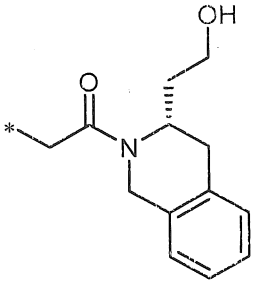
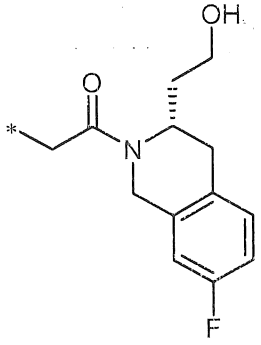
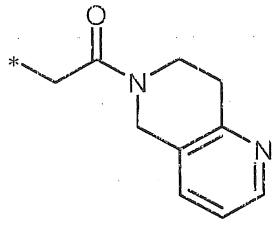
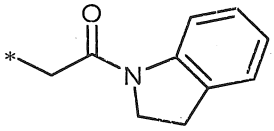
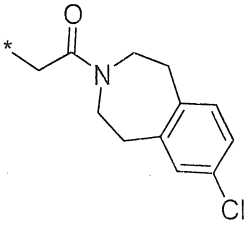
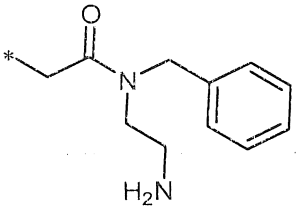
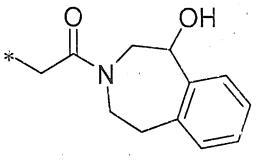
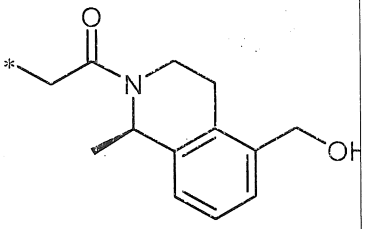
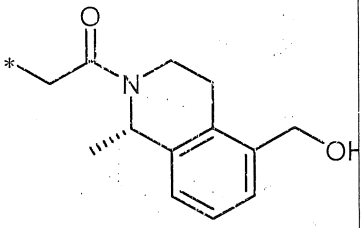
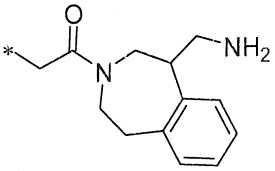
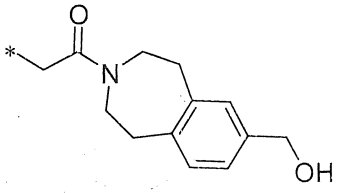
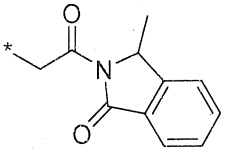
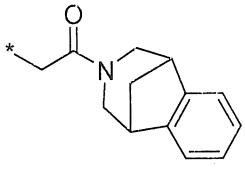
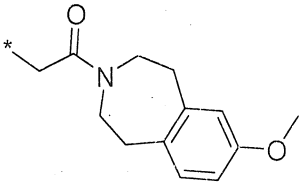
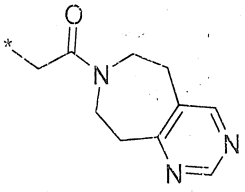
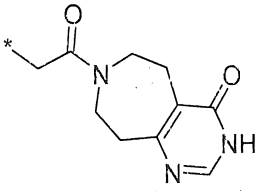
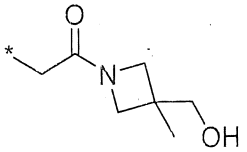

GAE

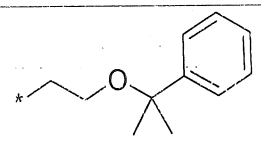

GAF







GAG	GAH	GAI
 GAJ	 GAK	 GAL
 GAM	 GAN	 GAO
 GAP	 GAQ	 GAR
 GAS	 GAT	 GAU
 GAV	 GAW	 GAX
 GAY	 GAZ	 GBA

 GBB		

1.170A Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.100 trong đó R^3 được chọn từ các nhóm GBC đến GRJ trong Bảng 2A dưới đây.

Nhóm	Nhóm R^3 trong ví dụ số:
GBC	701
GBD	702
GBE	703
GBG	705
GBH	706
GBJ	707
GBI	708
GBK	709
GBM	711
GBN	712
GBO	713
GBP	714
GBQ	715
GBR	716
GBS	717
GBT	718
GBU	719
GBV	720
GBW	721
GBX	722
GBY	723
GBZ	724
GCA	725
GCB	726
GCC	727
GCD	728
GCF	730
GCG	731
GCH	732
GCJ	733
GCI	734
GCK	735
GCM	737
GCN	738
GCP	740
GCQ	741
GCR	742
GCS	743
GCT	744
GCU	745
GCV	746
GCW	747
GCX	748
GCY	749
GCZ	750
GDA	751
GDB	752
GDC	753
GDD	754
GDE	755
GDF	756
GDG	757
GDH	758
GDJ	759
GDK	761
GDL	762
GDM	763
GDN	764
GDO	765
GDP	766
GDQ	767
GDR	768
GDS	769
GDT	770
GDU	771
GDW	773
GDX	774
GDY	775
GDZ	776
GEA	777
GEB	778
GEC	779
GED	780
GEE	781
GEF	782
GEG	783
GEH	784
GEJ	785
GEI	786
GEK	787
GEL	788
GEM	789
GEN	790
GEO	791
GEP	792
GEQ	793
GER	794
GES	795
GET	796
GEU	797
GEV	798
GEW	799
GEX	800
GEY	801
GEZ	802
GFA	803
GFB	804
GFC	805
GFD	806
GFF	808
GFG	809
GFH	810
GFJ	811
GFI	812
GFK	813

GFL	814
GFM	815
GFN	816
GFO	817
GFP	818
GFQ	819
GFR	820
GFS	821
GFT	822
GFU	823
GFV	824
GFW	825
GFX	826
GFY	827
GFZ	828
GGA	829
GGB	830
GGC	831
GGD	832
GGE	833
GGF	834
GGG	835
GGH	836
GGJ	837
GGI	838
GGK	839
GGL	840
GGM	841
GGN	842
GGO	843
GGP	844
GGR	846
GGS	847
GGT	848
GGU	849
GGV	850
GGW	851
GGX	852
GGY	853
GGZ	854
GHA	855
GHB	856
GHC	857
GHD	858
GHE	859
GHF	860

GHG	861
GHH	862
GHJ	863
GHI	864
GHK	865
GHL	866
GHM	867
GHN	868
GHO	869
GHP	870
GHQ	871
GHR	872
GHS	873
GHT	874
GHU	875
GHV	876
GHW	877
GHX	878
GHY	879
GHZ	880
GIA	881
GIB	882
GIC	883
GID	884
GIE	885
GIF	886
GIG	887
GIH	888
GIJ	889
GII	890
GIK	891
GIL	892
GIM	893
GIN	894
GIO	895
GIP	896
GIQ	897
GIR	898
GIS	899
GIT	900
GIU	901
GIV	902
GIW	903
GIX	904
GIY	905
GIZ	906

GJA	907
GJB	908
GJC	909
GJD	910
GJE	911
GJF	912
GJG	913
GJH	914
GJJ	915
GJI	916
GJK	917
GJL	918
GJM	919
GJN	920
GJO	921
GJP	922
GJR	924
GJS	925
GJT	926
GJU	927
GJV	928
GJW	929
GJX	930
GJY	931
GJZ	932
GKA	933
GKB	934
GKC	935
GKD	936
GKE	937
GKF	938
GKG	939
GKH	940
GKJ	941
GKI	942
GKK	943
GKL	944
GKM	945
GKN	946
GKO	947
GKP	948
GKQ	949
GKR	950
GKS	951
GKT	952
GKU	953

GKV	954
GKW	955
GKX	956
GKY	957
GKZ	958
GLA	959
GLB	960
GLC	961
GLD	962
GLE	963
GLF	964
GLG	965
GLH	966
GLJ	967
GLI	968
GLK	969
GLL	970
GLM	971
GLN	972
GLO	973
GLP	974
GLQ	975
GLR	976
GLS	977
GLT	978
GLU	979
GLV	980
GLW	981
GLX	982
GLY	983
GLZ	984
GMA	985
GMB	986
GMC	987
GMD	988
GME	989
GMF	990
GMG	991
GMH	992
GMJ	993
GMI	994
GMK	995
GML	996
GMM	997
GMN	998
GMO	999

GMP	1000
GMQ	1001
GMR	1002
GMS	1003
GMT	1004
GMU	1005
GMV	1006
GMW	1007
GMX	1008
GMY	1009
GMZ	1010
GNA	1011
GNB	1012
GNC	1013
GND	1014
GNE	1015
GNF	1016
GNG	1017
GNH	1018
GNJ	1019
GNI	1020
GNK	1021
GNL	1022
GNM	1023
GNN	1024
GNO	1025
GNP	1026
GNQ	1027
GNR	1028
GNS	1029
GNT	1030
GNU	1031
GNV	1032
GNW	1033
GNX	1034
GNY	1035
GNZ	1036
GOA	1037
GOB	1038
GOC	1039
GOD	1040
GOE	1041
GOF	1042
GOG	1043
GOH	1044
GOJ	1045

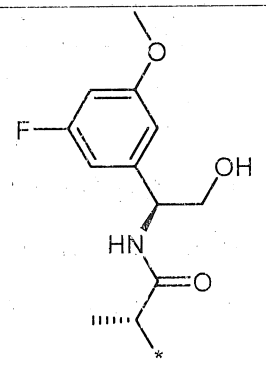
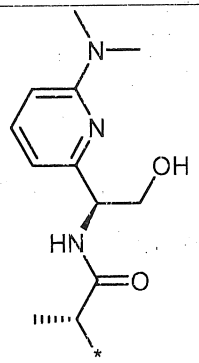
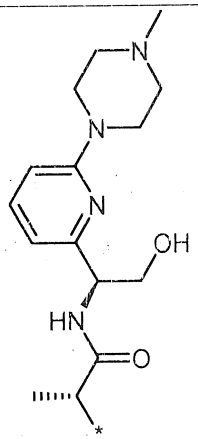
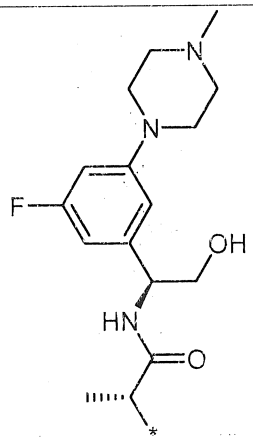
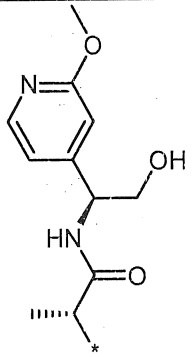
GOI	1046
GOK	1047
GOL	1048
GOM	1049
GON	1050
GOO	1051
GOP	1052
GOQ	1053
GOR	1054
GOS	1055
GOT	1056
GOU	1057
GOV	1058
GOW	1059
GOX	1060
GOY	1061
GOZ	1062
GPA	1063
GPB	1064
GPC	1065
GPD	1066
GPE	1067
GPF	1068
GPG	1069
GPH	1070
GPJ	1071
GPI	1072
GPK	1073
GPL	1074
GPM	1075
GPN	1076
GPO	1077
GPP	1078
GPQ	1079
GPR	1080
GPS	1081
GPT	1082
GPU	1083
GPV	1084
GPW	1085
GPX	1086
GPY	1087
GPZ	1088
GQA	1089
GQB	1090
GQC	1091

GQD	1092
GQE	1093
GQF	1094
GQG	1095
GQH	1096
GQJ	1097
GQI	1098
GQK	1099
GQL	1100
GQM	1101
GQN	1102
GQO	1103

GQP	1104
GQQ	1105
GQR	1106
GQS	1107
GQT	1108
GQU	1109
GQV	1110
GQW	1111
GQX	1112
GQY	1113
GQZ	1114
GRA	1115

GRB	1116
GRC	1117
GRD	1118
GRE	1119
GRF	1120
GRG	1121
GRH	1122
GRJ	1123

1.170B Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.100 hoặc Phương án 1.169J trong đó R^3 được chọn từ các nhóm trong GBC, GBD, GMH, GNF và GSA trong bảng dưới đây.

 GBC	 GBD	 GMH
 GNF	 GSA	

1.171 Hợp chất theo phương án 1.170 trong đó R^3 được chọn từ các nhóm BA đến GP trong Bảng 2.

1.172 Hợp chất theo phương án 1.171 trong đó R^3 được chọn từ các nhóm CO, DD, DZ, EC, EF, ES, GM, GN, GO và GP trong Bảng 2.

1.172A Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.172, với điều kiện rằng khi n bằng 2 và X là CH, thì Z là C-R^z.

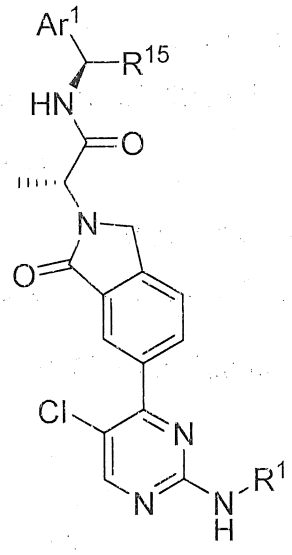
1.172B Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.172, với điều kiện rằng khi n bằng 2, thì X là N.

1.172C Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.172, với điều kiện rằng khi n bằng 2, Cyc^1 không phải là 2-metyl-pyrimidin-4-yl.

1.172D Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.172, với điều kiện rằng khi n bằng 2, Cyc^1 không phải là metyl-pyrimidinyl.

1.172E Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.172, với điều kiện rằng khi Z là N, thì X là N.

1.172F Hợp chất theo phương án 1.0 có công thức (10):



(10)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó,

R^1 là

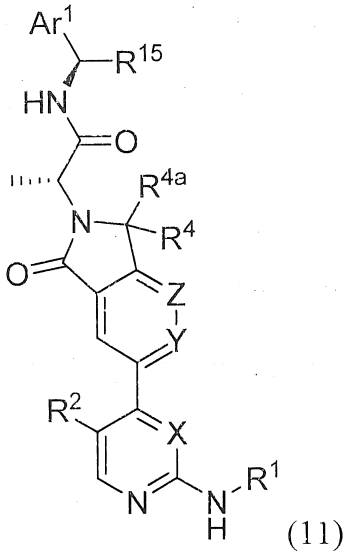
- tetrahydropyran; hoặc

- vòng dị vòng 6 cạnh được chọn từ pyridin và pyrimidin tùy ý được thế bằng nhóm metyl hoặc metoxy;

R^{15} là C_{1-3} alkyl hoặc hydroxy-C_{1-3} alkyl; và

Ar^1 là vòng benzen hoặc pyridin tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ flo, metoxy, dimetylamino và 4-metylpiperazin.

1.172G Hợp chất có công thức (11):



(11)

hoặc muối hoặc chất hỗ biến của nó; trong đó:

R^1 là

- tetrahydropyran; hoặc

- vòng dị vòng 6 cạnh được chọn từ pyridin và pyrimidin tùy ý được thế bằng nhóm metyl hoặc metoxy;

R^{15} là C_{1-3} alkyl hoặc hydroxy-C_{1-3} alkyl;

Ar^1 là vòng benzen hoặc pyridin tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ flo, metoxy, dimetylamino và 4-metylpiperazin;

R^2, X, Y, Z, R^4 và R^{4a} như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1, 0.3, 0.4, 1.01, 1.02, 1.06, 1.2 đến 1.3, 1.8 đến 1.72, 1.80 đến 1.88A và 1.90 đến 1.100.

1.172H Hợp chất theo phương án 1.172F hoặc 1.172G trong đó R^1 được chọn từ tetrahydropyran, 2-methyoxypyridin-4-yl và 2-metylpyrimidin-4-yl.

1.172J Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1.172F, 1.172G và 1.172H trong đó R^{15} là hydroxymetyl hoặc metyl.

1.173 Hợp chất theo phương án 1.1, hợp chất này được chọn từ các hợp chất của ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ 1 đến 196 trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng.

1.174 Hợp chất theo phương án 1.173 hợp chất này được chọn từ các hợp chất của ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ 2, 3, 4, 7, 11, 16, 19, 21, 22, 25, 27, 34, 35, 38, 40 ,42, 48, 55, 59, 67, 72, 74, 76, 79, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 93, 94, 95, 96, 101, 103, 137, 141, 151, 152, 188, 192, 193, 194, 195 và 196 trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng.

1.175 Hợp chất theo phương án 1.174 hợp chất này được chọn từ các hợp chất của ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ 40, 55, 79 và 82 hoặc muối dược dụng của chúng.

1.175A Hợp chất theo phương án 1.0 hoặc Phương án 1.1 hợp chất này được chọn từ các hợp chất của ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ 1 đến 699 trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của nó.

1.175B Hợp chất theo phương án 0.1, hợp chất này được chọn từ các hợp chất của các ví dụ 2, 3, 4, 7, 11, 16, 19, 21, 22, 25, 27, 34, 35, 38, 40 ,42, 48, 55, 59, 67, 72, 74, 76, 79, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 93, 94, 95, 96, 101, 103, 137, 141, 151, 152, 188, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 201, 207, 209, 210, 214, 219, 221, 230, 232, 234, 235, 239, 240, 241, 242, 244, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 271, 280, 282, 283, 284, 287, 289, 290, 291, 292, 294, 303, 316, 317, 318, 319, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 333, 334, 335, 336, 337, 341, 342, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 351, 352, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 365, 367, 369, 370, 371, 372, 381, 383, 384, 385, 386, 389, 390, 391, 392, 393, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 406, 415, 421, 422, 423, 425, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 442, 443, 444, 445, 448, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 465, 466, 467, 469, 471, 475, 476, 477, 478, 480, 481, 482, 488, 495, 498, 499, 500, 504, 508, 509, 510, 511, 512, 514, 517, 522, 525, 526, 529, 538, 539, 540, 542, 543,544, 545, 548, 549, 554, 555, 558, 560, 562, 563, 565, 567, 571, 574,

575, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 591, 592, 593, 596, 597, 598, 600, 601, 602, 603, 604, 606, 607, 608, 609, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 621, 622, 623, 624, 625, 627, 627, 628, 629, 630, 631, 633, 634, 635, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 663, 664, 665, 666, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 692, 693, 694, 696, 697, 698 và 699 trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng.

1.175C Hợp chất theo phương án 1.175B, hợp chất này được chọn từ các hợp chất của ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ 303, 616, 683 và 675 hoặc muối dược dụng của chúng.

1.175D Hợp chất theo phương án 1.175B, hợp chất này được chọn từ các hợp chất của ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ 685, 697, 698 và 699 hoặc muối dược dụng của chúng.

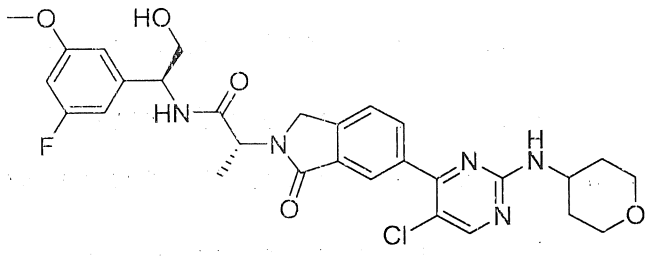
1.175E Hợp chất theo phương án 1.0, hợp chất này được chọn từ các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 1134 trong bản mô tả này, hoặc muối dược dụng của chúng.

1.175F Hợp chất theo phương án 1.0, hợp chất này được chọn từ các hợp chất của các ví dụ 2, 3, 4, 7, 11, 16, 19, 21, 22, 25, 26, 27, 34, 35, 38, 40, 42, 48, 55, 56, 57, 59, 67, 72, 74, 76, 78, 79, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 93, 94, 95, 96, 101, 103, 137, 141, 150, 151, 152, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 201, 207, 209, 210, 214, 219, 221, 230, 232, 234, 235, 239, 240, 241, 242, 244, 260, 261, 262, 263, 264, 266, 271, 280, 282, 283, 284, 287, 289, 290, 291, 294, 303, 316, 317, 318, 319, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 333, 335, 336, 337, 341, 342, 344, 347, 348, 349, 351, 352, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 365, 367, 369, 370, 371, 372, 381, 383, 384, 372, 386, 390, 391, 392, 393, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 402, 406, 415, 421, 422, 423, 425, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 442, 443, 444, 445, 448, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 465, 466, 469, 471, 475, 476, 477, 478, 480, 481, 482, 488, 495, 498, 499, 500, 504, 509, 510, 511, 512, 514, 517, 522, 525, 526, 529, 538, 540, 542, 543, 545, 548, 549, 554, 555, 558, 560, 563, 565, 567, 571, 574, 575, 583, 588, 591, 593, 596, 597, 598, 600, 601, 602, 603, 604, 606, 608, 609, 612, 613, 614, 615, 616, 621, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 633, 634, 635, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 650, 651, 652, 653, 654, 656, 657, 658, 660, 661, 663, 665, 666, 669, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 681, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 692, 693, 694, 696, 697, 698, 699, 703, 705, 707, 708,

711, 712, 713, 715, 716, 717, 719, 720, 721, 722, 727, 728, 730, 732, 735, 737, 738, 740, 742, 743, 746, 747, 753, 754, 756, 757, 759, 763, 765, 767, 768, 769, 774, 776, 777, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 808, 809, 810, 811, 812, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 830, 831, 834, 835, 836, 837, 838, 840, 841, 843, 844, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 855, 856, 857, 858, 859, 864, 865, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 875, 876, 877, 878, 880, 881, 882, 883, 886, 887, 888, 890, 891, 892, 894, 895, 896, 897, 986, 900, 902, 903, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 918, 919, 920, 921, 922, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 934, 935, 936, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 947, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 968, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 992, 995, 996, 997, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1007, 1008, 1010, 1011, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1029, 1030, 1031, 1033, 1034, 1035, 1036, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1056, 1057, 1058, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1083, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 598, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133 và 1134 hoặc muối dược dụng của chúng.

1.175G Hợp chất theo phương án 0.1, hợp chất này được chọn từ các hợp chất của các ví dụ 685, 698, 701, 702, 992 và 1016 hoặc muối dược dụng của chúng.

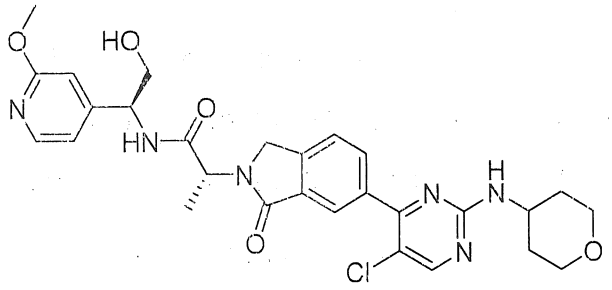
1.175H Hợp chất theo phương án 1.175G, hợp chất này là (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit:



hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó.

1.175J Hợp chất theo phương án 1.175H, hợp chất này là (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit.

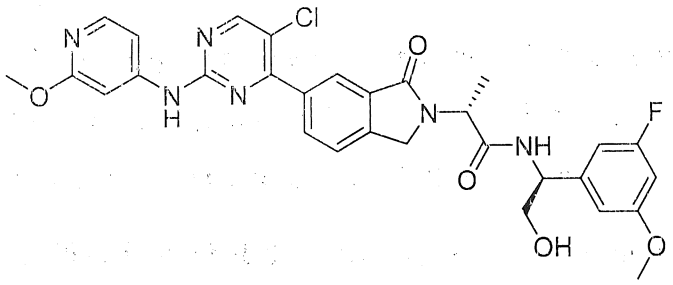
1.175K Hợp chất theo phương án 1.175G, hợp chất này là (2R)-2-(6-{5-Clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit:



hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó.

1.175L Hợp chất theo phương án 1.175K, hợp chất này là (2R)-2-(6-{5-Clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit.

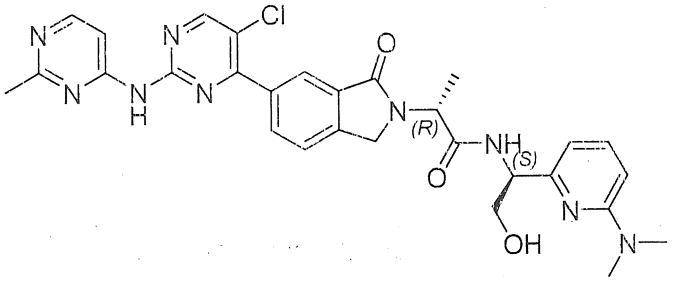
1.175M Hợp chất theo phương án 1.175G, hợp chất này là (R)-2-(6-(5-clo-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)propanamit:



hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó.

1.175N Hợp chất theo phương án 1.175M, hợp chất này là (R)-2-(6-(5-clo-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)propanamit.

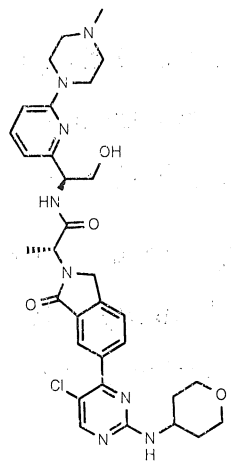
1.175P Hợp chất theo phương án 1.175G, hợp chất này là (R)-2-(6-(5-clo-2-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(6-(dimetylamino)pyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl)propanamit:



hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó.

1.175Q Hợp chất theo phương án 1.175P, hợp chất này là (R)-2-(6-(5-clo-2-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(6-(dimetylamino)pyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl)propanamit.

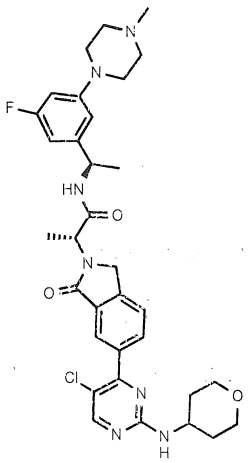
1.175R Hợp chất theo phương án 1.175G, hợp chất này là (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit:



hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó.

1.175S Hợp chất theo phương án 1.175R, hợp chất này là (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit.

1.175T Hợp chất theo phương án 1.175G, hợp chất này là 2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit:



hoặc muối dược dụng của chất hỗ biến của nó.

1.175U Hợp chất theo phương án 1.175T, hợp chất này là 2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit.

1.176 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.175U ở dạng muối.

1.177 Hợp chất theo phương án 1.176 trong đó muối này là muối cộng axit.

1.178 Hợp chất theo phương án 1.176 hoặc Phương án 1.177 trong đó muối này là muối dược dụng.

1.179 Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.175U ở dạng bazơ tự do.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Trừ khi ngữ cảnh chỉ ra khác, những chỉ dẫn về công thức (1) trong tất cả các phần của tài liệu này (bao gồm cả các cách sử dụng, các phương pháp và các khía cạnh khác của sáng chế) bao gồm các những chỉ dẫn về công thức (0) và tất cả các công thức con (ví dụ: công thức (2), (3), (3A), (3B), (4), (4A), (4B), (5), (5A), (5B), (6), (6A), (6B), (7),

(7A), (7B), (8), (8A), (8B), (9), (9A), (9B), (10) và (11)), các nhóm phụ, các phương án, và các ví dụ như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Thuật ngữ ERK1/2 có nghĩa là một trong hai hoặc cả hai isozym ERK1 và ERK2 của các kinaza được điều hòa bởi tín hiệu ngoại bào (ERK).

"Độ công hiệu" là chỉ số đo hoạt tính dược chất được biểu hiện bằng lượng cần thiết để tạo ra tác dụng với cường độ nhất định. Dược chất có độ công hiệu cao dẫn tới một đáp ứng lớn hơn tại các nồng độ thấp. Độ công hiệu tỷ lệ thuận với ái lực và độ hiệu nghiệm. Ái lực là khả năng liên kết của dược chất với enzym. Độ hiệu nghiệm là mối quan hệ giữa khả năng chiếm đích và khả năng khởi đầu một đáp ứng ở mức phân tử, tế bào, mô hoặc toàn thân.

Thuật ngữ "chất ức chế" dùng để chỉ chất ức chế enzym mà ở dạng phối tử hoặc dược chất mà phong bế hoặc làm giảm các đáp ứng sinh học do ERK1/2 gây ra. Các chất ức chế điều hòa các tác dụng của chúng bằng cách liên kết với các vị trí hoạt tính hoặc với các vị trí dị lập thể trên các enzym, hoặc chúng có thể tương tác tại các vị trí liên kết duy nhất mà thường không tham gia vào sự điều hòa sinh học hoạt tính của enzym. Sự ức chế có thể phát sinh trực tiếp hoặc gián tiếp, và có thể được gây ra bởi cơ chế bất kỳ và ở mức sinh lý bất kỳ. Do vậy, sự ức chế bởi các phối tử hoặc các thuốc có thể trong trường hợp khác nhau thể hiện chính nó theo các cách khác nhau về mặt chức năng. Hoạt tính ức chế có thể đảo ngược được hoặc không thể đảo ngược được tùy thuộc vào tuổi thọ của phức hợp chất ức chế enzym, mà, kết quả là, tuổi thọ này lại phụ thuộc vào bản chất của liên kết chất ức chế enzym.

Thuật ngữ "điều trị" như được sử dụng trong bản mô tả này trong ngữ cảnh điều trị tình trạng tức là trạng thái, rối loạn hoặc bệnh, thường gắn liền với việc điều trị và trị liệu, cho dù đối với người hay động vật (ví dụ trong các ứng dụng thú y), trong đó một số hiệu quả điều trị mong muốn là đạt được, ví dụ, ức chế sự tiến triển của tình trạng này, và bao gồm cả sự giảm tốc độ tiến triển, tạm dừng tốc độ tiến triển, cải thiện các tình trạng, làm giảm nhẹ hoặc hoặc thuyên giảm ít nhất một hội chứng liên quan hoặc do tình trạng đang được điều rị gây ra và chữa trị tình trạng này. ví dụ, việc điều trị có thể giảm bớt một hoặc một số hội chứng của rối loạn hoặc loại bỏ hoàn toàn rối loạn.

Thuật ngữ "phòng bệnh" (tức là sử dụng hợp chất như biện pháp phòng bệnh) như được sử dụng trong bản mô tả này trong phạm vi điều trị tình trạng tình trạng tức là trạng

thái, rối loạn hoặc bệnh, thường gắn liền với việc phòng bệnh hoặc ngăn ngừa, cho dù đối với người hay động vật (ví dụ trong các ứng dụng thú y), trong đó đạt được một số hiệu quả điều trị mong muốn, ví dụ, ngăn ngừa sự xuất hiện của bệnh hoặc bảo vệ khỏi bị bệnh. Phòng bệnh bao gồm chặn toàn bộ và hoàn toàn tất cả các hội chứng của rối loạn trong một thời gian không xác định thời gian, chỉ làm chậm sự khởi phát của một hoặc một số hội chứng của bệnh, hoặc làm cho bệnh ít có khả năng xảy ra và không bao gồm cải thiện tình trạng bệnh, làm giảm nhẹ hoặc thuyên giảm ít nhất một hội chứng liên quan đến hoặc tình trạng bệnh đang được điều trị này gây ra và chữa trị tình trạng này.

Những chỉ dẫn về phòng bệnh hoặc điều trị trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh như ung thư bao gồm cả trong phạm vi làm thuyên giảm hoặc giảm tỷ lệ mắc bệnh ví dụ như bệnh ung thư.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "làm trung gian", khi được sử dụng ví dụ kết hợp với ERK1/2 như mô tả ở đây (và được áp dụng ví dụ cho nhiều quá trình sinh lý, bệnh, trạng thái, tình trạng, liệu pháp, phương pháp điều trị hoặc can thiệp) có dụng ý là mang đến tác dụng hạn chế sao cho các quá trình, bệnh, trạng thái, tình trạng, cách điều trị và can thiệp mà thuật ngữ này được áp dụng là những phương pháp mà trong đó protein này đóng vai trò sinh học. Trong các trường hợp thuật ngữ này được sử dụng cho bệnh, trạng thái hoặc tình trạng, vai trò sinh học của protein này có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp và có thể là cần thiết và/hoặc đủ để biểu hiện các hội chứng bệnh, trạng thái hoặc tình trạng (hoặc nguyên nhân hoặc sự tiến triển của nó). Như vậy, chức năng của protein (và đặc biệt là các mức độ bất thường của chức năng, ví dụ như sự biểu hiện quá mức hoặc biểu hiện dưới mức) không nhất thiết phải là nguyên nhân gần gốc của bệnh, trạng thái hoặc tình trạng: đúng hơn, dự tính rằng bệnh, trạng thái hoặc tình trạng do nhiều nguyên nhân đa yếu tố gây ra và các tiến triển phức tạp trong đó protein đáng xem xét là chỉ có liên quan một phần. Trong các trường hợp mà thuật ngữ này được sử dụng cho việc điều trị, phòng bệnh hoặc can thiệp, vai trò của protein có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp và có thể cần thiết và/hoặc đủ cho tác dụng của việc điều trị, phòng bệnh hoặc kết quả của can thiệp. Như vậy, tình trạng hay trạng thái bệnh do protein gây ra bao gồm cả sự phát triển mức độ kháng thuốc hoặc kháng điều trị ung thư cụ thể bất kỳ.

Các dạng kết hợp theo sáng chế có thể tạo ra tác dụng hiệu nghiệm so với tác dụng điều trị của các hợp chất/tác nhân riêng lẻ khi được cho dùng riêng rẽ.

Thuật ngữ "hiệu nghiệm" bao gồm các tác dụng có lợi như tính cộng tính, tính hiệp đồng, giảm các tác dụng phụ, giảm độc tính, tăng thời gian tiến triển bệnh, tăng thời gian sống sót, tính nhạy cảm hoặc tái nhạy cảm của một tác nhân này đối với một tác nhân khác, hoặc cải thiện tỷ lệ đáp ứng. Có lợi là, tác dụng hiệu lực có thể cho phép giảm liều dùng của mỗi hoặc một trong hai thành phần được cấp cho đối tượng bệnh, qua đó làm giảm độc tính của hóa trị liệu, đồng thời tạo ra và/hoặc duy trì hiệu quả điều trị tương tự. Tác dụng "hiệp đồng" trong ngữ cảnh này dùng để chỉ tác dụng điều trị được tạo ra bởi liệu pháp kết hợp mà lớn hơn tổng các tác dụng điều trị của các tác nhân của liệu pháp kết hợp này khi được sử dụng riêng rẽ. Tác dụng "cộng tính" trong ngữ cảnh này dùng để chỉ tác dụng điều trị được tạo ra bởi liệu pháp kết hợp mà lớn hơn tác dụng điều trị của các tác nhân bất kỳ của liệu pháp kết hợp khi được sử dụng riêng rẽ. Thuật ngữ "tỷ lệ đáp ứng" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ, trong trường hợp khối u rắn, mức độ giảm kích cỡ của khối u tại một thời điểm nhất định, ví dụ 12 tuần. Vì vậy, ví dụ, tỷ lệ đáp ứng 50% có nghĩa là giảm 50% kích cỡ khối u. Các những chỉ dẫn ở đây về "đáp ứng lâm sàng" dùng để chỉ tỷ lệ đáp ứng là 50% hoặc cao hơn. "Đáp ứng một phần" được định nghĩa trong bản mô tả này là tỷ lệ đáp ứng nhỏ hơn 50% với điều kiện là nó lớn hơn 0%.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dạng kết hợp", như áp dụng cho hai hoặc nhiều hợp chất và/hoặc tác nhân, được dự định là để xác định các vật liệu trong đó hai hoặc nhiều tác nhân được kết hợp. Các thuật ngữ "được kết hợp" và "kết hợp" trong ngữ cảnh này cần phải được hiểu cho phù hợp.

Việc kết hợp của hai hay nhiều hợp chất/tác nhân trong một dạng kết hợp có thể là dạng vật lý hoặc phi vật lý. ví dụ về các hợp chất/tác nhân được kết hợp về mặt vật lý bao gồm:

- các chế phẩm (ví dụ như các dạng chế phẩm đơn nhất) bao gồm hai hay nhiều hợp chất/tác nhân trong hỗn hợp (ví dụ trong cùng một liều đơn vị);
- các chế phẩm chứa vật liệu trong đó hai hay nhiều hợp chất/tác nhân được liên kết về mặt hóa học/hóa lý (ví dụ bằng liên kết ngang, kết tụ phân tử hoặc liên kết với một gốc chất dẫn thông thường);

- các chế phẩm chứa vật liệu trong đó hai hay nhiều hợp chất/tác nhân được cùng đóng gói về mặt hóa học/hóa lý (ví dụ đặt trên hoặc trong các túi chứa lipit, các hạt (ví dụ các vi hạt cỡ micro hoặc nano) hoặc các giọt nhũ tương nhỏ);

- các bộ kit dược phẩm, các gói dược phẩm hoặc gói chăm sóc đối tượng bệnh trong đó hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân được cùng đóng gói hoặc cùng có mặt (ví dụ như, là một phần của một dãy các liều đơn vị);

Các ví dụ về các hợp chất/tác nhân kết hợp về mặt phi vật lý bao gồm:

- vật liệu (ví dụ dạng chế phẩm không đơn nhất) bao gồm ít nhất một trong số hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân cùng với các hướng dẫn về cách kết hợp ngay lúc dùng của ít nhất một hợp chất để tạo thành một dạng kết hợp vật lý của hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân;

- vật liệu (ví dụ dạng chế phẩm không đơn nhất) bao gồm ít nhất một trong số hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân cùng với các hướng dẫn sử dụng cho liệu pháp kết hợp với hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân;

- vật liệu chứa ít nhất một trong số hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân cùng với các hướng dẫn cách sử dụng cho nhóm đối tượng bệnh trong đó (các) hợp chất khác trong số hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân được (hoặc đang được) cấp;

- vật liệu chứa ít nhất một trong số hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân với một lượng hoặc ở dạng mà được thiết kế đặc biệt để sử dụng ở dạng kết hợp với (các) hợp chất khác trong số hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "liệu pháp kết hợp" được dự định là để xác định các liệu pháp trong đó bao gồm việc sử dụng dạng kết hợp của hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân (như được xác định ở trên). Do vậy, các chỉ dẫn về "liệu pháp kết hợp", "các dạng kết hợp" và việc sử dụng các hợp chất/tác nhân "kết hợp" trong đơn sáng chế này có thể dùng để chỉ các hợp chất/tác nhân được cấp dưới dạng một phần của cùng một phác đồ điều trị tổng thể giống nhau. Như vậy, liều lượng phù hợp của mỗi trong số hai hoặc nhiều hợp chất/tác nhân có thể là khác nhau: mỗi hợp chất/tác nhân có thể được cấp cùng một lúc hoặc vào những thời điểm khác nhau. Do đó, cần hiểu rõ rằng các hợp chất/tác nhân của dạng kết hợp này có thể được cấp lần lượt (ví dụ như trước hoặc sau) hoặc cùng một lúc, hoặc là trong cùng một dược phẩm (tức là cấp cùng nhau),

hoặc trong các dược phẩm khác nhau (tức là cấp riêng). Cấp một cách đồng thời trong cùng một chế phẩm là ở dạng chế phẩm đơn nhất trong khi cấp một cách đồng thời trong các dược phẩm khác nhau là không đơn nhất. Các liều lượng của mỗi trong số hai hay nhiều hợp chất/tác nhân trong dạng kết hợp cũng có thể khác nhau về đường cấp.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bộ kit dược phẩm" định nghĩa dãy gồm một hoặc nhiều liều đơn vị dược phẩm cùng với phương tiện định lượng (ví dụ thiết bị đo) và/hoặc các phương tiện phân phối (ví dụ như ống xông hít hoặc ống tiêm), tùy ý tất cả được chứa trong vỏ bao ngoài thông thường. Trong các bộ kit dược phẩm bao gồm dạng kết hợp của hai hay nhiều hợp chất/tác nhân, các hợp chất/tác nhân riêng lẻ có thể là các dạng chế phẩm đơn nhất hoặc không đơn nhất. (Các) liều đơn vị có thể được chứa trong gói dạng vỉ. Bộ kit dược phẩm có thể tùy ý bao gồm thêm hướng dẫn sử dụng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "gói dược phẩm" định nghĩa một dãy gồm một hoặc nhiều liều đơn vị của dược phẩm, tùy ý được chứa trong vỏ bao ngoài thông thường. Trong các gói dược phẩm chứa dạng kết hợp của hai hay nhiều hợp chất/tác nhân, các hợp chất/tác nhân riêng lẻ có thể là các dạng chế phẩm đơn nhất hoặc không đơn nhất. (Các) liều đơn vị có thể được chứa trong gói dạng vỉ. Gói dược phẩm có thể tùy ý bao gồm thêm hướng dẫn sử dụng.

Thuật ngữ 'tùy ý được thế' như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm mà có thể được thế hoặc không được thế bởi phần tử thế như được xác định trong bản mô tả này.

Tiếp đầu tố "C_{x-y}" (trong đó x và y là các số nguyên) như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ số lượng nguyên tử cacbon trong nhóm đã cho. Như vậy, nhóm C_{1-6} alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm C_{3-6} xycloalkyl chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm C_{1-4} alkoxy chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và v.v...

Thuật ngữ 'halo' hoặc 'halogen' như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ 'oxo' như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm =O.

Ngoại trừ ngữ cảnh chỉ ra khác, thuật ngữ "amino" chỉ nhóm $-NH_2$.

Trong định nghĩa về các hợp chất này có công thức (0) trên đây và như được sử dụng dưới đây, thuật ngữ "hydrocacbon" (như trong "nhóm hydrocacbon") là thuật ngữ

thông dụng bao quát các nhóm béo, vòng béo và thơm có khung toàn bộ là cacbon và bao gồm các nguyên tử cacbon và hydro, ngoại trừ trong đó được chỉ ra khác. Mỗi và tất cả hydro trong hợp chất này (như trong nhóm hydrocacbon, nhóm alkyl hoặc trong đó được đề cập đến là hydro) bao gồm tất cả các chất đồng vị của hydro, cụ thể là ^{1}H và ^{2}H (đoteri).

Trong các trường hợp nhất định, như được định nghĩa trong bản mô tả này, một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tạo thành khung cacbon có thể được thay thế bằng nguyên tử hoặc nhóm các nguyên tử cụ thể. ví dụ, trong một số phương án của sáng chế như được định nghĩa trong bản mô tả này, trong nhóm hydrocacbon không vòng (ví dụ nhóm hydrocacbon C_{1-8} hoặc hydrocacbon C_{1-6}), 1 hoặc 2 nhưng không phải tất cả nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O hoặc N, hoặc bởi nguyên tử hoặc nhóm O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11}. Các ví dụ về các nhóm trong đó 1 hoặc 2 nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon đã được thay thế bằng nguyên tử hoặc nhóm thay thế như được xác định ở trên bao gồm các ete (ví dụ các nhóm alkoxy hoặc các nhóm alkoxy-alkyl) và các thioete (C được thay thế bằng O hoặc S), các sulphon và các sulphoxit (C được thay thế bằng SO hoặc SO_2), các amin (C được thay thế bằng N hoặc NR^{11}), các este (một C trong gốc C=C được thay thế bằng O và một C khác được thay thế bằng O), thioeste (một C trong gốc C=C được thay thế bằng O và một C khác được thay thế bằng S), gốc amit (một C trong gốc C=C được thay thế bằng O và một C khác được thay thế bằng NR^{11}) và các nhóm nitril (một C trong gốc C≡C được thay thế bằng N). Tuy nhiên, trong một phương án, không nguyên tử cacbon nào được thay thế bằng O hoặc N, hoặc bởi nguyên tử hoặc nhóm O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11}.

Ví dụ, khi R^1 là nhóm hydrocacbon không vòng tùy ý được thế trong đó 1 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O, các ví dụ về các nhóm như vậy R^1 bao gồm nhóm alkoxyalkyl như metoxyetyl hoặc metoxypropyl. Trong một nhóm nhỏ các hợp chất trong mỗi trong số các phương án 0.1 đến 1.179, không có sự thay thế như vậy nguyên tử cacbon bằng các nguyên tử hoặc các nhóm khác có mặt trong nhóm hydrocacbon không vòng R^1.

Khi R^7 được chọn từ nhóm hydrocacbon C_{1-8} không vòng tùy ý được thế trong đó một nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng này tùy ý có thể được thay thế bằng O, các ví dụ về các sự thay thế như vậy là các thay

thế mà tạo thành nhóm C_{1-4} alkoxy như metoxy hoặc *tert*-butyloxy; hoặc nhóm alkoxyalkyl như metoxymetyl; hoặc nhóm CH_2O; hoặc nhóm $O\text{-}CH(CH_3)_2$). Trong một nhóm nhỏ các hợp chất trong mỗi trong số các phương án 0.1 đến 1.179, không có các sự thay thế nguyên tử cacbon bằng các nguyên tử hoặc các nhóm khác có mặt trong nhóm hydrocacbon không vòng R^7.

Khi R^9 là nhóm hydrocacbon không vòng tùy ý được thế trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-6} tùy ý có thể được thay thế bằng O, các ví dụ về các sự thay thế như vậy bao gồm các thay thế mà tạo ra liên kết O-ete giữa nhóm hydrocacbon không vòng và phần tử thế nhóm vòng cacbon được gắn vào; hoặc tạo ra nhóm thế alkoxy như metoxy trong nhóm hydrocacbon không vòng. Trong một nhóm nhỏ các hợp chất trong mỗi trong số các phương án 0.1 đến 1.179, không có các sự thay thế như vậy nguyên tử cacbon bằng các nguyên tử hoặc các nhóm khác có mặt trong nhóm hydrocacbon không vòng R^9.

Khi R^{10} là nhóm hydrocacbon không vòng tùy ý được thế trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} có thể được thay thế bằng O, SO_2 hoặc NR^{11}, các ví dụ về các sự thay thế như vậy là các thay thế mà tạo ra nhóm alkoxy alkyl như metoxymetyl hoặc etoxymetyl; nhóm hydroxyalkoxy như hydroxyetoxy; nhóm $C(=O)O\text{-}C_{1-4}$ alkyl; nhóm C_{1-3} alkyl sulphonyl như etylsulphonyl; nhóm alkylamino như metylamino, etylamino, dimetylamino hoặc metyl(etyl)amino; nhóm alkylaminoalkyl như metylaminometyl hoặc dimetylaminometyl; nhóm aminoalkoxy như aminoetoxy hoặc dimetylaminoetoxy; nhóm hydroxalkylamino như hydroxyetyl(metyl)amino; và nhóm amit như C(=O)NH). Trong một nhóm nhỏ các hợp chất trong mỗi trong số các phương án 0.1 đến 1.179, không có các sự thay thế như vậy nguyên tử cacbon bằng các nguyên tử hoặc các nhóm khác có mặt trong nhóm hydrocacbon không vòng R^{10}.

Các ví dụ về các nhóm hydrocacbon bao gồm alkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl vòng cacbon, alkenyl, alkynyl, xycloalkylalkyl, xycloalkenylalkyl, và aralkyl vòng cacbon, aralkenyl và các nhóm aralkynyl. Các nhóm như vậy có thể không được thế hoặc, khi được chỉ ra, được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được định nghĩa trong bản mô tả này. Các ví dụ và các phương án ưu tiên được trình bày dưới đây áp dụng cho mỗi nhóm trong số các nhóm thế hydrocacbon hoặc các nhóm thế chứa

hydrocacbon được đề cập đến trong các định nghĩa khác nhau về các phần tử thế cho các hợp chất có công thức (0) ngoại trừ ngữ cảnh chỉ ra khác.

Các ví dụ cụ thể về các nhóm hydrocacbon không thơm là các nhóm bão hòa như các nhóm alkyl, xycloalkyl, alkylxycloalkyl và xycloalkylalkyl.

Nói chung, ví dụ, các nhóm hydrocacbon này có thể có lên đến tám nguyên tử cacbon, ngoại trừ ngữ cảnh yêu cầu khác. Trong các nhóm nhỏ của các nhóm hydrocacbon có 1 đến 8 nguyên tử cacbon, các ví dụ cụ thể là các nhóm hydrocacbon C_{1-6}, như các nhóm hydrocacbon C_{1-4} (ví dụ các nhóm hydrocacbon C_{1-3} hoặc các nhóm hydrocacbon C_{1-2}), các ví dụ cụ thể là giá trị riêng rẽ bất kỳ hoặc kết hợp các giá trị riêng rẽ được chọn từ các nhóm hydrocacbon C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7 và C_8.

Thuật ngữ "alkyl" bao quát cả các nhóm alkyl mạch thẳng và mạch nhánh. Các ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, 2-metyl butyl, 3-metyl butyl, và n-hexyl và các chất đồng phân của chúng. Trong các nhóm nhỏ của các nhóm alkyl có 1 đến 8 nguyên tử cacbon, các ví dụ cụ thể là các nhóm C_{1-6} alkyl, như các nhóm C_{1-4} alkyl (ví dụ các nhóm C_{1-3} alkyl hoặc các nhóm C_{1-2} alkyl).

Thuật ngữ "xycloalkyl" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhân hydrocacbon một vòng no. Các ví dụ về các nhóm xycloalkyl là các nhóm được dẫn xuất từ xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan và xyclooctan. Trong các nhóm nhỏ của các nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkyl sẽ có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, các ví dụ cụ thể là các nhóm C_{3-6} xycloalkyl.

Thuật ngữ "alkenyl" như được sử dụng trong bản mô tả này là nhóm hoặc một phần của nhóm chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh và chứa một hoặc nhiều các liên kết đôi cacbon cacbon. Các ví dụ về các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etenyl (vinyl), 1-propenyl, 2-propenyl (allyl), isopropenyl, butenyl, buta-1,4-dienyl, pentenyl, và hexenyl. Trong các nhóm nhỏ của các nhóm alkenyl, nhóm alkenyl sẽ có 2 đến 8 nguyên tử cacbon, các ví dụ cụ thể là các nhóm C_{2-6} alkenyl, như các nhóm C_{2-4} alkenyl.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhân hydrocacbon một vòng có liên kết đôi cacbon cacbon.

Các ví dụ về các nhóm xycloalkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclopentadienyl và xyclohexenyl. Trong các nhóm nhỏ của các nhóm xycloalkenyl, các nhóm xycloalkenyl có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, và các ví dụ cụ thể là các nhóm C_{3-6} xycloalkenyl.

Thuật ngữ "alkynyl" như được sử dụng trong bản mô tả này là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa liên kết ba cacbon cacbon. Các ví dụ về các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm etynyl và 2-propynyl (propargyl). Trong các nhóm nhỏ của các nhóm alkynyl có 2 đến 8 nguyên tử cacbon, các ví dụ cụ thể là các nhóm C_{2-6} alkynyl, như các nhóm C_{2-4} alkynyl.

Thuật ngữ "alkylen" (ví dụ như trong C_{1-4} alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh) như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm alkanediyl, tức là các nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc nhánh không vòng bão hòa hóa trị hai. Các ví dụ về các nhóm alkylen mạch thẳng bao gồm metylen (CH_2), etylen (CH_2CH_2) và propylen (($CH_2CH_2CH_2$). Các ví dụ về các nhóm alkylen phân nhánh bao gồm $CH(CH_3)$, $CH_2CH(CH_3)CH_2$ và $CH_2(CH_3)CH_2CH_2$.

Khi được chỉ ra, các nhóm alkylen có thể là được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Các ví dụ về các nhóm aryl vòng cacbon bao gồm các nhóm phenyl không được thế và được thế.

Các ví dụ về xycloalkylalkyl, xycloalkenylalkyl, aralkyl vòng cacbon, aralkenyl và các nhóm aralkynyl bao gồm các nhóm phenetyl, benzyl, styryl, phenylethynyl, xyclohexylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopropylmetyl và xyclopentenylmetyl.

Khi có mặt, và khi được chỉ ra, nhóm hydrocacbon có thể có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế

Thuật ngữ 'C_{1-4}alkoxy' hoặc 'C_{1-6}alkoxy' như được sử dụng trong bản mô tả này là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm –O-C_{1-4}alkyl hoặc nhóm –O-C_{1-6}alkyl trong đó C_{1-4}alkyl và C_{1-6}alkyl là như được xác định ở đây. Các ví dụ về các nhóm này bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'hydroxyC_{1-4}alkyl' hoặc 'hydroxyC_{1-6}alkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl như được định nghĩa trong bản mô tả này trong đó một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl. Các thuật ngữ 'hydroxyC_{1-4} alkyl' hoặc 'hydroxyC_{1-6} alkyl' vì vậy bao gồm monohydroxyC_{1-4} alkyl, monohydroxyC_{1-6} alkyl và cũng bao gồm polyhydroxyC_{1-4} alkyl và polyhydroxyC_{1-6} alkyl. Có thể có một, hai, ba nguyên tử hydro hoặc nhiều hơn được thay thế bằng nhóm hydroxyl, sao cho hydroxyC_{1-4}alkyl hoặc hydroxyC_{1-6}alkyl có thể có một, hai, ba nhóm hydroxyl hoặc nhiều hơn. Các ví dụ về các nhóm này bao gồm hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxypropyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkyl' hoặc 'haloC_{1-6}alkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này là nhóm hoặc một phần của nhóm chỉ nhóm C_{1-4}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl như được định nghĩa trong bản mô tả này trong đó một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Vì vậy thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkyl' hoặc 'haloC_{1-6}alkyl' bao gồm monohaloC_{1-4}alkyl, monohaloC_{1-6}alkyl và cũng bao gồm polyhaloC_{1-4}alkyl và polyhaloC_{1-6}alkyl. Có thể có một, hai, ba nguyên tử hydro hoặc nhiều hơn được thay thế bằng halogen, sao cho haloC_{1-4}alkyl hoặc haloC_{1-6}alkyl có thể có một, hai, ba halogen hoặc nhiều hơn. Các ví dụ về các nhóm này bao gồm floetyl, flometyl, triflometyl hoặc trifloetyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkoxy' như được sử dụng trong bản mô tả này là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm –O-C_{1-4}alkyl như được định nghĩa trong bản mô tả này trong đó một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Các thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkoxy' vì vậy bao gồm monohaloC_{1-4}alkoxy, và cũng bao gồm polyhaloC_{1-4}alkoxy. Có thể có một, hai, ba nguyên tử hydro hoặc nhiều hơn được thay thế bằng halogen, sao cho haloC_{1-4}alkoxy có thể có một, hai, ba halogen hoặc nhiều hơn. Các ví dụ về các nhóm này bao gồm floetyloxy, diflometoxy hoặc triflometoxy và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ phenylC_{1-6}alkyl như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm C_{1-6}alkyl như được định nghĩa trong bản mô tả này mà được thế bằng một nhóm phenyl.

Thuật ngữ xyanoC_{1-6}alkyl như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm C_{1-6}alkyl như được định nghĩa trong bản mô tả này mà được thế bằng một nhóm xyano.

Các chỉ dẫn đến các nhóm "vòng cacbon" và "dị vòng" như được sử dụng trong bản mô tả này, ngoại trừ ngữ cảnh chỉ ra khác, sẽ bao gồm cả hai hệ vòng thơm và không thơm. Như vậy ví dụ, thuật ngữ "các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng" bao gồm trong phạm vi của thuật ngữ này các hệ nhân vòng cacbon và dị vòng bão hòa hoàn toàn và bão hòa một phần, không bão hòa, thơm, không thơm.

Nói chung, ngoại trừ ngữ cảnh chỉ ra khác, các nhóm như vậy có thể là một vòng hoặc hai vòng (bao gồm các nhóm hai vòng ngưng tụ hoặc cầu nối) và có thể chứa, ví dụ, từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, tốt hơn là 5 đến 10 thành phần trên vòng. Các chỉ dẫn đến 4 đến 7 thành phần trên vòng bao gồm 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử trong vòng và các chỉ dẫn đến 4 đến 6 thành phần trên vòng bao gồm 4, 5, hoặc 6 nguyên tử trong vòng. Các ví dụ về các nhóm một vòng là các nhóm chứa 3, 4, 5, 6, 7 và 8 thành phần trên vòng, tốt hơn là 3 đến 7, và cụ thể 5, 6 hoặc 7 thành phần trên vòng, cụ thể hơn 5 hoặc 6 thành phần trên vòng. Các ví dụ về các nhóm hai vòng là các nhóm chứa 8, 9, 10, 11 và 12 thành phần trên vòng, và thông thường hơn là 9 hoặc 10 thành phần trên vòng. Các nhóm dị vòng có thể là các nhóm heteroaryl có từ 5 đến 12 thành phần trên vòng, tốt hơn là từ 5 đến 10 thành phần trên vòng. Trong đó chỉ dẫn được nêu ở đây cho các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng, nhân vòng cacbon hoặc dị vòng, ngoại trừ ngữ cảnh chỉ ra khác, có thể tùy ý được thế tức là không được thế hoặc được thế, bởi một hoặc nhiều (ví dụ 1, 2, 3, hoặc 4 trong cụ thể một hoặc hai) các phần tử thế như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Nhóm dị vòng có thể là, ví dụ, nhân một vòng có năm hoặc sáu cạnh hoặc cấu trúc hai vòng được tạo thành từ các vòng có năm và sáu cạnh được ngưng tụ, hoặc hai vòng có sáu cạnh được ngưng tụ, hoặc hai vòng năm cạnh được ngưng tụ, hoặc các vòng có sáu hoặc bảy cạnh được ngưng tụ, hoặc các vòng có năm hoặc bảy cạnh được ngưng tụ. Mỗi vòng có thể chứa đến năm nguyên tử khác loại cụ thể được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Thông thường nhân dị vòng sẽ chứa đến 4 nguyên tử khác loại, cụ thể hơn đến 3 nguyên tử khác loại, tốt hơn là đến 2, ví dụ nguyên tử khác loại đơn lẻ. Theo một phương án, nhân dị vòng chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S và các dạng oxy hóa của N hoặc S. Theo một phương án, nhân dị vòng chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trên vòng. Các nguyên tử nitơ trong các nhân dị vòng có thể là bazơ, như trong trường hợp của imidazol hoặc pyridin, hoặc về cơ bản là không bazơ như trong trường

hợp của indol hoặc pyrol nitơ. Nói chung số nguyên tử nitơ bazơ có mặt trong nhóm dị vòng, bao gồm các phần tử thế nhóm amino bất kỳ của vòng này, sẽ nhỏ hơn năm.

Các nhóm dị vòng có thể được gắn thông qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại (ví dụ nitơ). Tương tự các nhóm dị vòng này có thể được thế trên nguyên tử cacbon hoặc trên nguyên tử khác loại (ví dụ nitơ).

Thuật ngữ "heteroaryl" được sử dụng trong bản mô tả này để biểu thị nhóm dị vòng có đặc tính thơm. Thuật ngữ "heteroaryl" bao quát các hệ nhân đa vòng (ví dụ hai vòng) trong đó một hoặc nhiều vòng là không thơm, với điều kiện rằng ít nhất một vòng là thơm. Trong các hệ đa vòng này, nhóm này có thể được gắn bởi vòng thơm, hoặc bởi vòng không thơm.

Các ví dụ về các nhóm heteroaryl là các nhóm một vòng và hai vòng chứa từ năm đến mười hai thành phần trên vòng, và thông thường hơn là từ năm đến mười thành phần trên vòng.

Các ví dụ về các nhóm heteroaryl có năm cạnh bao gồm nhưng không giới hạn ở các nhóm pyrol, furan, thiophen (thienyl), imidazol, furazan, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, thiazol, thiadiazol, isothiazol, pyrazol, triazol và tetrazol.

Các ví dụ về các nhóm heteroaryl có sáu cạnh bao gồm nhưng không giới hạn ở pyridin, pyrazin, pyridazin, pyrimidin và triazin.

Nhóm heteroaryl hai vòng có thể là, ví dụ nhóm được chọn từ:

a) vòng benzen được ngưng tụ với vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trên vòng;

b) vòng pyridin được ngưng tụ với vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trên vòng;

c) vòng pyrimidin được ngưng tụ với vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên vòng;

d) vòng pyrol được ngưng tụ với vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trên vòng;

e) vòng pyrazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên vòng;

f) vòng imidazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên vòng;

g) vòng oxazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên vòng;

h) vòng isoxazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên vòng;

i) vòng thiazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên vòng;

j) vòng isothiazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại trên vòng;

k) vòng thiophen được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trên vòng;

l) vòng furan được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trên vòng;

m) vòng xyclohexyl được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trên vòng; và

n) vòng xyclopentyl được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại trên vòng.

Các ví dụ cụ thể về các nhóm heteroaryl hai vòng chứa vòng năm cạnh được ngưng tụ với một vòng năm cạnh khác bao gồm nhưng không giới hạn ở imidazothiazol (ví dụ imidazo[2,1-b]thiazol) và imidazoimidazol (ví dụ imidazo[1,2-a]imidazol).

Các ví dụ cụ thể về các nhóm heteroaryl hai vòng chứa vòng có sáu cạnh được ngưng tụ với vòng năm cạnh bao gồm nhưng không giới hạn ở các nhóm benzofuran, benzothiophen, benzimidazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benzthiazol, benzisothiazol, isobenzofuran, indol, isoindol, indolizin, indolin, isoindolin, purin (ví dụ, adenin, guanin), indazol, pyrazolopyrimidin (ví dụ pyrazolo[1,5-a]pyrimidin), triazolopyrimidin, (ví dụ [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin), triazolopyrazin, tetrahydrotriazolopyrazin, benzodioxol, imidazopyridin và pyrazolopyridin (ví dụ pyrazolo[1,5-a]pyridin).

Các ví dụ cụ thể về các nhóm heteroaryl hai vòng chứa hai vòng ngưng tụ có sáu cạnh bao gồm nhưng không giới hạn ở các nhóm quinolin, isoquinolin, chroman, thiochroman, isochroman, chromen, isochromen, benzodioxan, cquinolizin, benzoxazin, pyridopyridin, quinoxalin, quinazolin, xinolin, phtalazin, naphtyridin và pteridin.

Các ví dụ cụ thể về các nhóm heteroaryl hai vòng chứa vòng năm cạnh được ngưng tụ với vòng có bảy cạnh bao gồm các pyrolobenzodiazepin, các dihydro-pyrolobenzodiazepin và các tetrahydro-pyrolobenzodiazepin.

Các ví dụ cụ thể về các nhóm heteroaryl hai vòng chứa vòng có sáu cạnh được ngưng tụ với vòng có bảy cạnh bao gồm các dihydrobenzazepin, các dihydro- và tetrahydro-benzodiazepin, các dihydrobenzo-oxazepin,

Các ví dụ về các nhóm heteroaryl đa vòng chứa vòng thơm và vòng không thơm bao gồm các nhóm tetrahydroisoquinolin, tetrahydroquinolin, dihydrobenzthiophen, dihydrobenzfuran, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin, benzo[1,3]dioxol, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran, tetrahydrotriazolopyrazin (ví dụ 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin), chroman, thiochroman, isochroman, chromen, isochromen, benzodioxan, benzoxazin, benzodiazepin, indolin, isoindolin, 5,6-dihydro-1,7-naphtyridin (ví dụ 5,6-dihydro-1,7-naphtyridin-7(8H)-yl), 3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin (ví dụ 3,4-dihydropyrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl), 4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin (ví dụ 4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-yl), 4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin (ví dụ 4,5-dihydro-1H-benzo[c]azepin-2(3H)-yl), 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin (ví dụ 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-1-yl), 1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-yl (ví dụ 1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-yl), 2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin (ví dụ 2,3-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-yl) và 7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin (ví dụ 7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl).

Vòng heteroaryl chứa nitơ phải bao gồm ít nhất một nguyên tử nitơ trên vòng. Vòng heteroaryl chứa nitơ có thể được liên kết N hoặc C. Ngoài ra mỗi vòng có thể chứa đến khoảng bốn nguyên tử khác loại khác thông thường được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Thông thường vòng heteroaryl chứa đến 3 nguyên tử khác loại, ví dụ 1, 2 hoặc 3, tốt hơn là đến 2 nitơ, ví dụ nitơ đơn lẻ. Các nguyên tử nitơ trong các vòng heteroaryl có thể là bazơ, như trong trường hợp imidazol hoặc pyridin, hoặc về cơ bản là không bazơ như trong trường hợp của indol hoặc pyrol nitơ. Nói chung số nguyên tử nitơ bazơ có mặt

trong nhóm heteroaryl, bao gồm các phần tử thế nhóm amino bất kỳ của vòng này, sẽ nhỏ hơn năm.

Các ví dụ về các nhóm heteroaryl chứa nitơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm một vòng như pyridinyl, pyrolyl, imidazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, oxatriazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furazanyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, triazolyl (ví dụ, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), tetrazolyl, và các nhóm hai vòng như quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazol, benzothiazolyl và benzisothiazol, indolyl, 3H-indolyl, isoindolyl, indolizinyl, isoindolinyl, purinyl (ví dụ, adenin [6-aminopurin], guanin [2-amino-6-hydroxypurin]), indazolyl, quinolizinyl, benzoxazinyl, benzodiazepinyl, pyridopyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, xinolinyl, phthalazinyl, naphtyridinyl và pteridinyl.

Các ví dụ về các nhóm heteroaryl đa vòng chứa nitơ chứa vòng thơm và vòng không thơm bao gồm tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoindolinyl và indolinyl.

Vòng heteroaryl chứa oxy phải bao gồm ít nhất một nguyên tử oxy trên vòng. Thông thường, vòng heteroaryl chứa oxy thường được liên kết C. Ngoài ra mỗi vòng có thể, chứa đến khoảng bốn nguyên tử khác loại khác thông thường được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Thông thường, vòng heteroaryl chứa đến 3 nguyên tử khác loại, ví dụ 1, 2 hoặc 3, tốt hơn là đến 2 nitơ bổ sung và oxy đơn lẻ.

Các ví dụ về các nhóm heteroaryl chứa oxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm một vòng như furan, oxazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, hoặc pyran (ví dụ 2H-pyran hoặc 4H-pyran).

Trong đó, trong định nghĩa về nhóm vòng hoặc vòng, khi nêu rằng nhóm vòng chứa số lượng nhất định các thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại, ví dụ như trong cụm từ "vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 thành phần trên vòng là nitơ", thì phải hiểu rằng ngoài số lượng nhất định các thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chỉ ra, các thành phần trên vòng còn lại là nguyên tử cacbon.

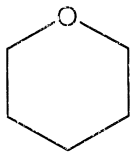
Thuật ngữ "nhóm không thơm" bao gồm, ngoại trừ ngữ cảnh chỉ ra khác, các hệ vòng không bão hòa không có đặc tính thơm, các hệ nhân dị vòng bão hòa một phần và

bão hòa hoàn toàn. Các thuật ngữ "không bão hòa" và "bão hòa một phần" chỉ các vòng trong đó (các) cấu trúc vòng chứa các nguyên tử chia sẻ nhiều hơn một liên kết hóa trị tức là vòng này chứa ít nhất một đa liên kết ví dụ liên kết C=C, C≡C hoặc N=C. Các thuật ngữ "bão hòa" hoặc "bão hòa hoàn toàn" chỉ các vòng trong đó không có các đa liên kết giữa các nguyên tử trên vòng. Các nhóm dị vòng bão hòa bao gồm piperidin, morpholin, thiomorpholin. Các nhóm dị vòng bão hòa một phần bao gồm các pyrazolin, ví dụ 2-pyrazolin và 3-pyrazolin.

Các ví dụ về các nhóm dị vòng không thơm là các nhóm có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, tốt hơn là từ 5 đến 10 thành phần trên vòng. Các nhóm như vậy có thể là một vòng hoặc hai vòng, ví dụ, và thông thường có từ 1 đến 5 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại (tốt hơn là 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại), thường được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các nhóm dị vòng có thể chứa, ví dụ, các gốc ete vòng (ví dụ như trong tetrahydrofuran và dioxan), các gốc thioete vòng (ví dụ như trong tetrahydrothiophen và dithian), các gốc amin vòng (ví dụ như trong pyrolidin), các gốc amit vòng (ví dụ như trong pyrolidon, piperidon hoặc caprolactam), thioamit vòng, các thioeste vòng, các ure vòng (ví dụ như trong imidazolidin-2-on), các gốc este vòng (ví dụ như trong butyrolacton), các sulfon vòng (ví dụ như trong sulfolan và sulfolen), các sulfoxit vòng, gốc sulfonamit vòng (như isothiazolidin 1,1-dioxit, [1,2]thiazinan 1,1-dioxit hoặc [1,2]thiazepan 1,1-dioxit) và các kết hợp của chúng (ví dụ morpholin, thiomorpholin và thiomorpholin-S,S-dioxit).

Các ví dụ cụ thể về các nhóm dị vòng không thơm một vòng bao gồm azetidin, pyrolidin (ví dụ 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl và 3-pyrolidinyl), piperidin (ví dụ 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl và 4-piperidinyl), piperidon, azepan, piperazin, diazepan, morpholin, homomorpholin, pyran (2H-pyran hoặc 4H-pyran), imidazolin, imidazolidinon, oxazolin, thiazolin, 6H-1,2,5-thiadiazin, pyrazolin (ví dụ 2-pyrazolin và 3-pyrazolin), pyrazolidin, dihydrothiophen, dihydropyran, dihydrofuran, dihydrothiazol, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophen, dioxan, oxan (ví dụ 4-oxanyl). Ngoài ra các nhóm này bao gồm pyrolidonyl, piperazinonyl, và các N-alkyl piperazin như N-metyl piperazinyl. Nói chung, các nhóm dị vòng không thơm thông thường bao gồm các nhóm bão hòa như piperidinyl, pyrolidinyl, azetidinyl, morpholinyl, piperazinyl và các N-alkyl piperazin như N-metyl piperazinyl.

Các thuật ngữ "oxan" và "oxanyl" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm:



mà có thể cũng được đề cập đến là "tetrahydropyran" hoặc tetrahydropyranyl".

Các nhóm dị vòng có thể là các hệ nhân đa vòng được ngưng tụ, các hệ nhân vòng xoắn spiro hoặc các hệ nhân cầu nối như các chất tương tự oxa- và aza của các bixycloalkan, các trixycloalkan (ví dụ oxa-adamantan và aza-adamantan). Để giải thích về sự khác biệt giữa các hệ nhân ngưng tụ và cầu nối, xem tài liệu: *Advanced Organic Chemistry*, của Jerry March, xuất bản lần thứ 4, Wiley Interscience, các trang 131-133, 1992.

Các ví dụ cụ thể về các hệ nhân không thơm hai vòng bao gồm các hệ nhân aza-bixyclo[2.2.1]heptan (ví dụ azabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl), aza-bixyclo[2.2.2]octan (ví dụ nhóm 1-aza-bixyclo[2.2.2]octan-3-yl hoặc nhóm 2-azabixyclo[2.2.2]octan-2-yl), aza-bixyclo[3.2.1]octan (ví dụ nhóm 8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-yl), hexahydro-1H-isoindolyl (ví dụ hexahydro-1H-isoindol-2(3H)-yl), hexahydroxyclopenta[b]pyrol-1(2H)-yl (ví dụ hexahydroxyclopenta[b]pyrol-1(2H)-yl), octahydroisoquinolinyl (ví dụ cis-octahydro-isoquinolin-2(1H)-yl), 4-azaspiro[2.5]octan-4-yl (ví dụ 4-azaspiro[2.5]octan-4-yl) và 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl.

Trong nhân dị vòng không thơm chứa nitơ, nhân này phải bao gồm ít nhất một nguyên tử nitơ trên vòng. Nhân dị vòng chứa nitơ có thể được liên kết N hoặc C. Các nhóm dị vòng có thể chứa, ví dụ, các gốc amin vòng (ví dụ như trong pyrolidinyl), các amit vòng (như pyrolidinonyl, piperidinonyl hoặc caprolactamyl), các sulfonamit vòng (như isothiazolidinyl 1,1-dioxit, [1,2]thiazinanyl 1,1-dioxit hoặc [1,2]thiazepanyl 1,1-dioxit) và các kết hợp của chúng.

Các ví dụ cụ thể về các nhóm dị vòng không thơm chứa nitơ bao gồm aziridinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl (ví dụ piperidin-1-yl, piperidin-2yl, piperidin-3-yl và piperidin-4-yl), pyrolidinyl; (ví dụ pyrolidin-1-yl, pyrolidin-2-yl và pyrolidin-3-yl), pyrolidonyl, dihydrothiazolyl, imidazolinyl, imidazolidinonyl, oxazolinyl,

thiazolinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, pyrazolin-2-yl, pyrazolin-3-yl, pyrazolidinyl, piperazinyl, và các N-alkyl piperazin như N-metyl piperazinyl.

Trong nhân dị vòng không thơm chứa oxy, nhân này phải bao gồm ít nhất một nguyên tử oxy trên vòng. Nhân dị vòng chứa oxy thường được liên kết C. Các nhóm dị vòng có thể chứa, ví dụ, các gốc ete vòng (ví dụ như trong oxanyl), các ure vòng (ví dụ như trong imidazolidin-2-on), các gốc este vòng (ví dụ như trong butyrolacton) và các kết hợp của chúng.

Các ví dụ cụ thể về các nhóm dị vòng không thơm chứa oxy bao gồm dioxolanyl, oxanyl, dihydrofuranyl, dioxanyl, hoặc morpholinyl.

Các nhóm vòng cacbon này có thể là các nhóm vòng béo (ví dụ các nhóm xycloalkyl hoặc xycloalkenyl như được định nghĩa trong bản mô tả này) hoặc các nhóm aryl có từ 5 đến 12 thành phần trên vòng, tốt hơn là từ 5 đến 10 thành phần trên vòng. Thuật ngữ 'aryl' như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ các nhóm vòng cacbon thơm có ít nhất một vòng thơm bao gồm các nhóm phenyl, naphtyl, indanyl, indenyl, và tetrahydronaphtyl. Thuật ngữ "aryl" bao quát các hệ nhân đa vòng (ví dụ hai vòng) trong đó một hoặc nhiều vòng là không thơm, với điều kiện rằng ít nhất một vòng là thơm. Trong các hệ đa vòng này, nhóm này có thể được gắn bởi vòng thơm, hoặc bởi vòng không thơm.

Hợp chất có công thức (1) có thể chứa các nhóm vòng bão hòa mà có thể được nối với phần còn lại của phân tử bằng một hoặc nhiều liên kết. Khi nhóm vòng được nối với phần còn lại của phân tử bằng hai liên kết hoặc nhiều hơn, các liên kết này (hoặc hai trong số các liên kết này) có thể được tạo ra đối với cùng một nguyên tử (thường là nguyên tử cacbon) của vòng này hoặc các nguyên tử khác của vòng này. Trong đó các liên kết này được tạo ra đối với cùng một nguyên tử của vòng này, việc này tạo ra nhóm vòng với nguyên tử đơn lẻ (thường cacbon bật bốn) được liên kết với hai nhóm. Nói cách khác, khi hợp chất có công thức (1) bao gồm nhóm vòng mà nhóm có thể được liên kết với phần còn lại của phân tử bằng liên kết hoặc nhóm vòng và phần còn lại của phân tử có thể có một nguyên tử chung ví dụ hợp chất vòng xoắn spiro.

Mỗi nhóm trong số các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có thể không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế khi được chỉ ra. ví dụ, các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có thể là không được thế hoặc được thế bởi 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử

thế. Trong đó dị vòng hoặc vòng cacbon nhóm là một vòng hoặc hai vòng, thông thường không được thế hoặc có 1, 2 hoặc 3 phần tử thế như được định nghĩa trong bản mô tả này. Trong đó nhóm vòng là bão hòa, nhóm này có thể có 2 phần tử thế được liên kết với cùng nguyên tử cacbon (trong đó các phần tử thế là giống nhau điều này có thể được gọi là sự thế geminal hay 'gem').

Kết hợp các phần tử thế có thể được phép chỉ khi việc kết hợp này tạo ra hợp chất khả thi về mặt hóa học hoặc hợp chất ổn định (tức là một hợp chất mà về cơ bản không thay đổi khi bảo quản ở khi 40°C hoặc trong ít nhất một tuần).

Các nhóm chức và các phần tử thế khác nhau tạo thành các hợp chất theo sáng chế thường được chọn sao cho khối lượng phân tử của hợp chất theo sáng chế không quá 1000. Thông thường hơn, khối lượng phân tử của hợp chất này sẽ nhỏ hơn 750, ví dụ nhỏ hơn 700, hoặc nhỏ hơn 650, hoặc nhỏ hơn 600, hoặc nhỏ hơn 550. Tốt hơn là, khối lượng phân tử nhỏ hơn 525 và, ví dụ, bằng 500 hoặc nhỏ hơn.

Các muối, solvat, chất hỗ biến, đồng phân, N-oxit, este, tiền thuốc và chất đồng vị

Các chỉ dẫn đến hợp chất có công thức (0) và các phân nhóm của chúng cũng bao gồm các dạng ion, muối, solvat, đồng phân (bao gồm các đồng phân hình học và đồng phân lập thể), chất hỗ biến, N-oxit, este, tiền thuốc, chất đồng vị và các dạng được bảo vệ của chúng, ví dụ, như được thảo luận dưới đây; cụ thể là các muối hoặc chất hỗ biến hoặc đồng phân hoặc N-oxit hoặc các dạng solvat của chúng; và cụ thể hơn, các muối hoặc chất hỗ biến hoặc N-oxit hoặc các dạng solvat của chúng, cụ thể hơn nữa là các muối hoặc chất hỗ biến hoặc các dạng solvat của chúng.

Các muối

Nhiều hợp chất có công thức (0) có thể tồn tại dưới dạng các muối, ví dụ các muối cộng axit hoặc, trong các trường hợp nhất định các muối của các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ như các muối carboxylat, sulfonat và phosphat. Tất cả các muối như vậy là thuộc phạm vi của sáng chế, và các chỉ dẫn đến các hợp chất có công thức (0) bao gồm các dạng muối của các hợp chất này.

Các muối theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc bazơ hoặc axit bằng các phương pháp hóa học thông thường như các phương pháp được mô tả trong tài liệu Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl

(Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, trang 388, Tháng 08/2002. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp gồm cả hai; nói chung, môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril được sử dụng.

Các muối cộng axit (các muối đơn hoặc muối kép) có thể được tạo thành từ nhiều loại axit, cả vô cơ và hữu cơ. Các ví dụ về các muối cộng axit bao gồm các muối đơn hoặc muối kép được tạo thành với axit được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, 2,2-dicloaxetic, adipic, alginic, ascorbic (ví dụ L-ascorbic), L-aspartic, benzensulfonic, benzoic, 4-axetamidobenzoic, butanoic, (+) camphoric, camphor-sulfonic, (+)-(1*S*)-camphor-10-sulfonic, capric, caproic, caprylic, xinamic, xitric, xyclamic, dodecylsulfuric, etan-1,2-disulfonic, etansulfonic, 2-hydroxyetansulfonic, formic, fumaric, galactaric, gentisic, glucoheptonic, D-gluconic, glucuronic (ví dụ D-glucuronic), glutamic (ví dụ L-glutamic), α-oxoglutaric, glycolic, hippuric, các axit hydrohalic (ví dụ hydrobromic, clohydric, hydriodic), isethionic, lactic (ví dụ (+)-L-lactic, (±)-DL-lactic), lactobionic, maleic, malic, (-)-L-malic, malonic, (±)-DL-mandelic, metansulfonic, naphtalen-2-sulfonic, naphtalen-1,5-disulfonic, 1-hydroxy-2-naphtoic, nicotinic, nitric, oleic, orotic, oxalic, palmitic, pamoic, phosphoric, propionic, pyruvic, L-pyroglutamic, salicylic, 4-amino-salicylic, sebacic, stearic, sucxinic, sulfuric, tannic, (+)-L-tartaric, thiocyanic, *p*-toluensulfonic, undecylenic và valeric, cũng như các axit amin được axyl hóa và các nhựa trao đổi cation.

Một nhóm cụ thể các muối bao gồm các muối được tạo thành từ các axit axetic, clohydric, hydriodic, phosphoric, nitric, sulfuric, xitric, lactic, sucxinic, maleic, malic, isethionic, fumaric, benzensulfonic, toluensulfonic, metansulfonic (mesylat), etansulfonic, naphtalensulfonic, valeric, axetic, propanoic, butanoic, malonic, glucuronic và lactobionic. Một muối cụ thể là muối hydroclorua.

Nếu hợp chất này là anion, hoặc có nhóm chức mà có thể là anion (ví dụ, -COOH có thể là $-COO^-$), thì muối có thể được tạo thành từ các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, tạo ra cation thích hợp. Các ví dụ về các cation vô cơ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các ion kim loại kiềm như Li^+, Na^+ và K^+, các cation kim loại kiềm thổ như Ca^{2+} và

Mg^{2+}, và các cation khác như Al^{3+} hoặc Zn^{+}. Các ví dụ về các cation hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ion amoni (nghĩa là, NH_4^+) và các ion amoni được thế (ví dụ, NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Các ví dụ về một số ion amoni được thế thích hợp là các nhóm được dẫn xuất từ: metylamin, etylamin, dietylamin, propylamin, dixyclohexylamin, trietylamin, butylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin, benzylamin, phenylbenzylamin, cholin, meglumin, và trometamin, cũng như các axit amin, như lysin và arginin. ví dụ về ion amoni bậc bốn thông thường là $N(CH_3)_4^+$.

Trong đó các hợp chất này có công thức (0) chứa nhóm chức amin, có thể tạo ra các muối amoni bậc bốn, ví dụ bằng phản ứng với tác nhân alkyl hóa theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Các hợp chất amoni bậc bốn thuộc phạm vi của các hợp chất có công thức (0).

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các muối đơn hoặc kép tùy thuộc vào hằng số pKa của axit mà từ đó muối được tạo ra.

Các dạng muối của các hợp chất theo sáng chế thường là các muối dược dụng, và các ví dụ về các muối dược dụng được thảo luận trong tài liệu của Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Tập 66, trang 1-19. Tuy nhiên, các muối không phải là muối dược dụng cũng có thể được điều chế ở các dạng chất trung gian mà sau đó có thể chuyển hóa thành các muối dược dụng. Các dạng muối không dược dụng này, có thể hữu ích, ví dụ, khi tinh chế hoặc tách các hợp chất theo sáng chế, cũng tạo thành một phần của sáng chế.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm dung dịch (ví dụ dung dịch trong nước) chứa hợp chất có công thức (0) và các nhóm nhỏ và các ví dụ của nó như được mô tả ở đây dưới dạng muối ở nồng độ lớn hơn 10 mg/ml, thông thường lớn hơn 15 mg/ml và cụ thể lớn hơn 20 mg/ml.

Các N-oxit

Các hợp chất có công thức (0) chứa nhóm chức amin cũng có thể tạo thành các N-oxit. Tham chiếu ở đây đến hợp chất có công thức (0) mà chứa nhóm chức amin cũng bao gồm N-oxit.

Trong đó hợp chất chứa một số nhóm chức amin, một hoặc nhiều hơn một nguyên tử nitơ có thể được oxy hóa để tạo thành N-oxit. Các ví dụ cụ thể về các N-oxit là các N-oxit của amin bậc ba hoặc nguyên tử nitơ của dị vòng chứa nitơ.

Các N-oxit có thể được tạo ra bằng cách xử lý amin tương ứng với tác nhân oxy hóa như hydro peroxit hoặc per-axit (ví dụ axit peroxycarboxylic), xem ví dụ tài liệu Advanced Organic Chemistry, bởi Jerry March, xuất bản lần thứ 4, Wiley Interscience, các trang. Cụ thể hơn, các N-oxit có thể được tạo ra theo quy trình của L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) trong đó cho hợp chất amin được phản ứng với axit m-cloperoxybenzoic (MCPBA), ví dụ, trong dung môi trơ như diclometan.

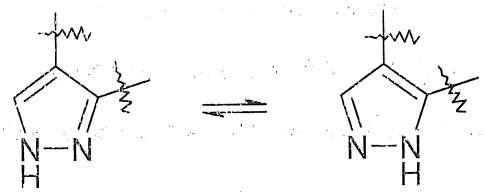
Theo một phương án của sáng chế, hợp chất này là N-oxit, ví dụ từ nguyên tử nitơ trên nhóm heteroaryl, ví dụ pyridin N-oxit.

Các đồng phân hình học và chất hỗ biến

Các hợp chất có công thức (0) có thể tồn tại ở một số đồng phân hình học khác nhau, và các dạng hỗ biến và các chỉ dẫn đến các hợp chất có công thức (0) bao gồm tất cả các dạng như vậy. Để tránh sự nghi ngờ, khi một hợp chất có thể tồn tại ở một trong số các đồng phân hình học hoặc các dạng hỗ biến và chỉ một dạng được mô tả hoặc chỉ ra cụ thể, thì tuy nhiên tất cả các dạng khác vẫn được bao gồm trong công thức (0), (1) và công thức con của nó.

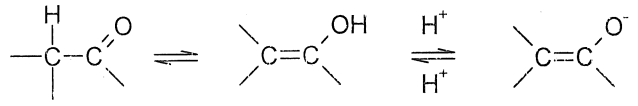
Ví dụ, các vòng heteroaryl nhất định có thể tồn tại ở hai dạng hỗ biến như A và B được chỉ ra dưới đây. Để đơn giản, một công thức có thể minh họa cho một dạng hỗ biến tuy nhiên công thức đó có thể được sử dụng bao gồm cả hai dạng hỗ biến.

A B hoặc



A B

Các ví dụ khác về các dạng hỗ biến bao gồm, ví dụ, các dạng keto-, enol-, và enolat-, như trong, ví dụ, các cặp chất hỗ biến sau đây: keto/enol (được minh họa dưới đây), imin/enamin, amit/rượu iminoic, amidin/các enediamin, nitroso/oxim, thioketon/enethiol, và nitro/axi-nitro.



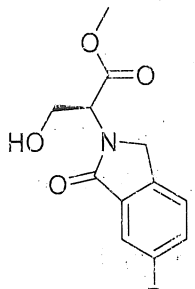
keto enol enolat

Các đồng phân lập thể

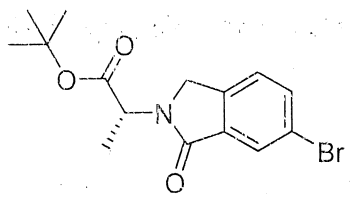
Trừ khi được chỉ ra hoặc nêu khác đi, ký hiệu hóa học của các hợp chất bao hàm tất cả các dạng đồng phân hóa học lập thể có thể.

Trong đó một cấu trúc không bị giới hạn ở dạng đồng phân cụ thể, còn bao gồm dạng đồng phân bất kỳ của hợp chất và các hỗn hợp của các dạng đồng phân, cấu hình của tâm đối xứng không xác định và được biểu diễn bằng các đường thẳng.

Quy ước sử dụng đường "gạch gạch" hoặc "hình nêm" để chỉ hóa học lập thể được sử dụng để ký hiệu các dạng hóa học lập thể cụ thể, ví dụ như được minh họa bởi hai chất trung gian tổng hợp dưới đây.



Metyl (S)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-hydroxypropanoat



tert-butyl (R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat

Trong đó các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó chứa một hoặc nhiều tâm bất đối, và có thể tồn tại dưới dạng hai hoặc nhiều chất đồng phân quang học, các chỉ dẫn đến các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó bao gồm tất cả các dạng đồng phân quang học của chúng (ví dụ các chất đồng phân đối ảnh, các epime và các chất đồng phân không đối quang), hoặc là các chất đồng phân quang học

riêng rẽ, hoặc các hỗn hợp (ví dụ các hỗn hợp raxemic và scalemic) hoặc hai hoặc nhiều chất đồng phân quang học, ngoại trừ ngữ cảnh yêu cầu khác.

Các chất đồng phân quang học có thể được mô tả đặc điểm hoặc nhận biết bởi hoạt tính quang học của chúng (tức là ở dạng các đồng phân + và –, hoặc các đồng phân *d* và *l*) hoặc chúng có thể được mô tả đặc điểm bởi hóa học lập thể tuyệt đối sử dụng danh pháp "R và S" được phát triển bởi Cahn, Ingold và Prelog, xem tài liệu: Advanced Organic Chemistry bởi Jerry March, xuất bản lần thứ 4, John Wiley & Sons, New York, 1992, các trang 109-114, và cũng xem tài liệu: Cahn, Ingold & Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385-415.

Các chất đồng phân quang học có thể được tách bằng một số kỹ thuật bao gồm sắc ký tách các chất đồng phân quang học (sắc ký trên nền chất đồng phân quang học) và các kỹ thuật này được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Là một phương pháp khác với sắc ký tách các chất đồng phân quang học, các chất đồng phân quang học có thể được tách bằng cách tạo các muối của các chất đồng phân không đối quang với các axit bất đối xứng như axit (+)-tartaric, axit (-)-pyroglutamic, axit (-)-di-toluoyl-L-tartaric, axit (+)-mandelic, axit (-)-malic, và axit (-)-camphorsulfonic, tách các chất đồng phân không đối quang bằng phương pháp kết tinh chọn lọc, và sau đó phân tách các muối thu được chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ của bazơ tự do. Tương tự như vậy, các chất đồng phân quang học của các hợp chất axit có thể được tách bằng tạo ra các muối của các chất đồng phân không đối quang với các amin bất đối xứng như Brucin, Cinchonidin, quinin v.v..

Việc tách các chất đồng phân đối ảnh bổ sung có thể đạt được bằng cách liên kết cộng hóa trị của chất phụ trợ bất đối xứng tinh khiết quang học trên hợp chất này và sau đó thực hiện việc tách các chất đồng phân không đối quang sử dụng các phương pháp thông thường như sắc ký. Sau đó là cắt liên kết cộng hóa trị nêu trên để tạo ra sản phẩm tinh khiết quang học thích hợp. ví dụ, các chất đồng phân quang học của các hợp chất bất đối xứng chứa nhóm hydroxyl tự do có thể được tách bằng cách tạo ra các este của axit Mosher và sau đó tách các chất đồng phân không đối quang tạo thành bằng phương pháp sắc ký, tiếp theo là cắt este này để tái tạo nhóm hydroxyl tự do.

Trong đó các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó tồn tại dưới dạng hai chất đồng phân quang học hoặc nhiều hơn, một chất đồng phân đối ảnh trong

cặp các chất đồng phân đối ảnh có thể có các tính chất thuận lợi hơn so với chất đồng phân đối ảnh kia, ví dụ, về mặt hoạt tính sinh học. Như vậy, trong các trường hợp nhất định, việc sử dụng làm chất trị liệu chỉ một chất đồng phân đối ảnh trong cặp các chất đồng phân đối ảnh, hoặc chỉ một trong nhiều các chất đồng phân không đối quang có thể là mong muốn. Do đó, sáng chế đề xuất các chế phẩm chứa hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó có một hoặc nhiều tâm bất đối xứng, trong đó ít nhất 55% (ví dụ ít nhất 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% hoặc 95%) hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó có mặt dưới dạng chất đồng phân quang học đơn lẻ (ví dụ chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang). Trong một phương án tổng quát, 99% hoặc nhiều hơn (ví dụ về cơ bản là toàn bộ) tổng lượng hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân quang học đơn lẻ (ví dụ chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang).

Các hợp chất bao quát các liên kết đôi có thể có hóa học lập thể E (entgegen) hoặc Z (zusammen) ở liên kết đôi nói trên. Các phần tử thế trên các gốc bão hòa (một phần) hoặc vòng hóa trị hai có thể có cấu hình *cis* hoặc *trans*. Các thuật ngữ cis và trans khi được sử dụng trong bản mô tả này là theo danh pháp Tóm tắt về Hóa học (Chemical Abstracts - Tóm tắt về Hóa học) (J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867), và chỉ vị trí của các phần tử thế trên gốc vòng.

Được quan tâm đặc biệt là các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của chúng là tinh khiết về mặt hóa học lập thể. Khi hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó ví dụ được nêu là R, điều này có nghĩa là hợp chất này về cơ bản là không có chất đồng phân S. Nếu hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó ví dụ được nêu là E, điều này có nghĩa là hợp chất này về cơ bản là không có chất đồng phân Z. Các thuật ngữ cis, trans, R, S, E và Z được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Các biến thể đồng vị

Sáng chế này bao gồm tất cả các hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị được dụng theo sáng chế, tức là các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó, trong đó một hoặc nhiều các nguyên tử được thay thế bằng các nguyên tử có cùng một số nguyên tử, nhưng số khối hoặc khối lượng nguyên tử khác với số khối hoặc khối lượng nguyên tử thường được phát hiện trong tự nhiên.

Các ví dụ về các chất đồng vị thích hợp để đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, như ^{2}H (D) và ^{3}H (T), cacbon, như ^{11}C, ^{13}C và ^{14}C, clo, như ^{36}Cl, flo, như ^{18}F, iot, như ^{123}I, ^{125}I và ^{131}I, nitơ, như ^{13}N và ^{15}N, oxy, như ^{15}O, ^{17}O và ^{18}O, phospho, như ^{32}P, và lưu huỳnh, như ^{35}S.

Các hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị nhất định có công thức (0), (1) và công thức con của nó, ví dụ, các hợp chất đưa chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ vào, là hữu dụng trong các thử nghiệm phân phối thuốc hoặc cơ chất trong mô. Các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó có thể cũng có các đặc tính chuẩn đoán giá trị ở chỗ chúng có thể được sử dụng để phát hiện hoặc nhận biết sự tạo thành phức hợp giữa hợp chất được đánh dấu và các phân tử, các peptit, các protein, các enzym hoặc các thụ thể khác. Các phương pháp phát hiện hoặc nhận biết này có thể sử dụng các hợp chất mà được đánh dấu bằng các chất đánh dấu như các chất đồng vị phóng xạ, các enzym, các chất huỳnh quang, các chất dạ quang (ví dụ, luminol, các dẫn xuất luminol, luxiferin, aequorin và luxiferaza), v.v.. Các chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ triti, nghĩa là ^{3}H (T), và cacbon-14, nghĩa là ^{14}C, là hữu dụng đặc biệt cho mục đích này do dễ đưa vào và dễ dàng cho các phương pháp phát hiện sẵn có.

Việc thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơteri, nghĩa là ^{2}H (D), có thể mang lại các thuận lợi trị liệu nhất định do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ, thời gian bán hủy *in vivo* tăng hoặc các yêu cầu về liều giảm, và do vậy có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Cụ thể, mọi chỉ dẫn đến hydro trong đơn này phải được hiểu là bao quát ^{1}H và ^{2}H, cho dù hydro được định nghĩa một cách rõ ràng, hoặc hydro có mặt hoàn toàn để thỏa mãn hóa trị của nguyên tử (cụ thể là của cacbon).

Việc thế bằng các chất đồng vị phát positron, như ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O và ^{13}N, có thể là hữu ích trong các nghiên cứu chụp hình cắt lớp bức xạ positron (PET) (Positron Emission Topography-chụp hình cắt lớp bức xạ positron) để kiểm tra mức độ xâm chiếm đích.

Nói chung, các hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị có công thức (0), (1) và công thức con của nó có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường được các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ hoặc bởi các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trong phần các ví dụ thực hiện sang chế và Các chế phẩm

kèm theo bằng cách sử dụng các chất phản ứng được đánh dấu bằng chất đồng vị thích hợp thay thế cho chất phản ứng không được đánh dấu được sử dụng trước đó.

Các este

Các este như các este của axit carboxylic, các axyloxy este và các phosphat este của các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó mang nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hydroxyl cũng được bao quát bởi Công thức (0), (1) và công thức con của nó. Các ví dụ về các este là các hợp chất chứa nhóm này -C(=O)OR, trong đó R là nhóm thế este, ví dụ, nhóm C_{1-7} alkyl, nhóm C_{3-12} dị vòng, hoặc nhóm C_{5-12} aryl, cụ thể là nhóm C_{1-6} alkyl. Các ví dụ cụ thể về các nhóm este bao gồm, nhưng không giới hạn ở, -$C(=O)OCH_3$, -$C(=O)OCH_2CH_3$, -$C(=O)OC(CH_3)_3$, và -C(=O)OPh. Các ví dụ về các nhóm axyloxy (este đảo) được biểu diễn bởi -OC(=O)R, trong đó R là phần tử thế axyloxy, ví dụ, nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm dị vòng C_{3-12}, hoặc nhóm C_{5-12} aryl, cụ thể là nhóm C_{1-6} alkyl. Các ví dụ cụ thể về các nhóm axyloxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, -$OC(=O)CH_3$ (axetoxy), -$OC(=O)CH_2CH_3$, -$OC(=O)C(CH_3)_3$, -OC(=O)Ph, và -$OC(=O)CH_2$Ph. Các ví dụ về các phosphat este là các nhóm được dẫn xuất từ axit phosphoric.

Theo một phương án của sáng chế, công thức (0), (1) và công thức con của nó bao gồm trong phạm vi của nó các este của các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó mang nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hydroxyl. Trong một phương án khác của sáng chế, công thức (0), (1) và công thức con của nó không bao gồm trong phạm vi của nó các este của các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó mang nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hydroxyl.

Các solvat và các dạng tinh thể

Cũng được bao quát bởi công thức (0), (1) và công thức con của nó là các dạng đa hình bất kỳ của các hợp chất này, và các solvat như các hydrat, các alcoholat và các dạng tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành các solvat, ví dụ với nước (nghĩa là, các hydrat) hoặc các dung môi hữu cơ thông thường. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "solvat" nghĩa là sự kết hợp vật lý các hợp chất này theo sáng chế này với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Sự kết hợp vật lý này bao gồm các mức độ khác nhau

của liên kết ion và cộng hóa trị, bao gồm liên kết hydro. Trong các trường hợp nhất định solvat có khả năng tách được, ví dụ khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được đưa vào mạng lưới tinh thể của chất rắn tinh thể. Thuật ngữ "solvat" được dự liệu để bao quát cả các solvat pha dung dịch và không thể tách được. Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế về các solvat thích hợp bao gồm các hợp chất của sáng chế kết hợp với nước, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, etyl axetat, axit axetic hoặc etanolamin và các chất tương tự. Các hợp chất theo sáng chế có thể tạo ra các tác dụng sinh học của chúng trong khi chúng ở trong dung dịch.

Các solvat được biết rõ trong lĩnh vực hóa dược. Chúng có thể là quan trọng đối với các quy trình để điều chế cơ chất (ví dụ liên quan đến quá trình tinh chế, bảo quản chất này (ví dụ độ ổn định của nó) và việc dễ dàng thao tác chất và thường được tạo ra dưới dạng một phần của các công đoạn tách hoặc tinh chế của quá trình tổng hợp hóa học. Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể xác định bằng các kỹ thuật chuẩn và được sử dụng lâu dài bất kể hydrat hoặc solvat khác đã tạo thành bởi các điều kiện tách hoặc các điều kiện tinh chế được sử dụng để điều chế hợp chất đã cho. Các ví dụ về các kỹ thuật này bao gồm phân tích nhiệt trọng trường (TGA), nhiệt lượng quét vi sai (DSC), ghi hình tinh thể bằng tia X (ví dụ ghi hình tinh thể bằng tia X tinh thể đơn hoặc nhiễu xạ bột tia X) và NMR Trạng thái Rắn (SS-NMR, cũng được gọi là NMR góc quay kỳ diệu (Magic Angle Spinning NMR hoặc MAS-NMR). Các kỹ thuật này là một phần của bộ kit công cụ phân tích chuẩn của nhà hóa học có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực như NMR, IR, HPLC và MS.

Cách khác người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể chủ ý tạo ra solvat bằng cách sử dụng các điều kiện kết tinh mà bao gồm lượng dung môi cần thiết cho solvat cụ thể. Sau đó các phương pháp chuẩn được mô tả trên đây, có thể được sử dụng để xác định liệu các solvat đã được hình thành.

Ngoài ra, các hợp chất này theo sáng chế này có thể có một hoặc nhiều dạng tinh thể đa hình hoặc vô định hình và như vậy được dự định là bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Các chất phức

Công thức (0), (1) và công thức con của nó cũng bao gồm trong phạm vi của nó các chất phức (ví dụ các chất phức bao thể hoặc các clathrat (hydrat khí) với các hợp chất

như các xyclodextrin, hoặc các phức với kim loại) của các hợp chất này. Các chất phức bao thể, các clathrat và các chất phức kim loại có thể được tạo ra bằng các phương thức của các phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các tiền thuốc

Cũng bao gồm các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó là các tiền thuốc bất kỳ của các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó. Bởi "các tiền thuốc" có nghĩa là ví dụ hợp chất bất kỳ mà được chuyển hóa *in vivo* thành hợp chất có hoạt tính sinh học có công thức (0), (1) và công thức con của nó.

Ví dụ, một số tiền thuốc là các este của hoạt chất (ví dụ, este không bền về mặt trao đổi chất được chấp nhận về mặt sinh lý). Trong quá trình chuyển hóa, nhóm este (-C(=O)OR) được tách thu được thuốc hoạt tính. Các este này có thể được tạo ra bởi quá trình este hóa, ví dụ, của nhóm bất kỳ trong số các nhóm axit carboxylic (-C(=O)OH) trong hợp chất gốc, với, trong đó quá trình bảo vệ trước, thích hợp các nhóm phản ứng bất kỳ khác có mặt trong hợp chất gốc, tiếp theo là khử bảo vệ nếu cần.

Các ví dụ về các este không bền về mặt trao đổi chất này bao gồm các este có công thức -C(=O)OR trong đó R là:

C_{1-7}alkyl (ví dụ, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);

C_{1-7}aminoalkyl (ví dụ, aminoetyl; 2-(N,N-dietylamino)etyl; 2-(4-morpholino)etyl); và

axyloxy-C_{1-7}alkyl (ví dụ, axyloxymetyl; axyloxyetyl; pivaloyloxymetyl; axetoxymetyl; 1-axetoxyetyl; 1-(1-metoxy-1-metyl)etyl-carbonxyloxyetyl; 1-(benzoyloxy)etyl; isopropoxy-carbonyloxymetyl; 1-isopropoxy-carbonyloxyetyl; xyclohexyl-carbonyloxymetyl; 1-xyclohexyl-carbonyloxyetyl; xyclohexyloxy-carbonyloxymetyl; 1-xyclohexyloxy-carbonyloxyetyl; (4-oxanyloxy) carbonyloxymetyl; 1-(4-oxanyloxy)carbonyloxyetyl; (4-oxanyl)carbonyloxymetyl; và 1-(4-oxanyl)carbonyloxyetyl).

Ngoài ra, một số tiền thuốc được hoạt hóa bởi enzym thu được hoạt chất, hoặc hợp chất mà, khi có phản ứng hóa học khác, thu được hoạt chất (ví dụ, như trong liệu pháp tiền thuốc enzym được định hướng bằng kháng nguyên (antigen-directed enzyme pro-

drug therapy - ADEPT), liệu pháp tiền thuốc enzym được định hướng bằng gen (gene-directed enzyme pro-drug therapy - GDEPT), và liệu pháp tiền thuốc enzym được định hướng bằng phối tử (ligand-directed enzyme pro-drug therapy - LIDEPT), v.v.). ví dụ, tiền thuốc này có thể là dẫn xuất đường hoặc thể liên hợp glycosit khác, hoặc có thể là dẫn xuất este của axit amin. Theo một phương án công thức (0), (1) và công thức con của nó không bao gồm các tiền thuốc của các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó thuộc phạm vi của nó.

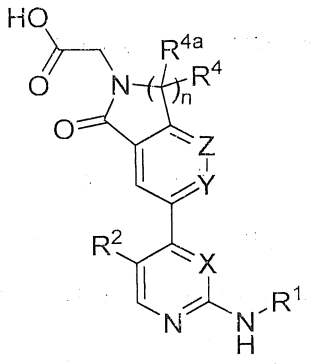
Phương pháp điều chế các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó

Trong phần này, cũng như trong tất cả các phần khác của đơn này trừ khi ngữ cảnh chỉ ra khác, các chỉ dẫn đến công thức (1) cũng bao gồm công thức (0) và tất cả các phân nhóm khác (ví dụ công thức (2), (3), (3A), (3B), (4), (4A), (4B), (5), (5A), (5B), (6), (6A), (6B), (7), (7A), (7B), (8), (8A), (8B), (9), (9A), (9B), (10) và (11)), các tập hợp con và các ví dụ của nó như được định nghĩa trong bản mô tả này.

Các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó có thể được điều chế theo các phương pháp tổng hợp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Theo khía cạnh khác của sáng chế (phương án 2.1) quy trình điều chế hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó như được định nghĩa trong bản mô tả này được đề xuất, quy trình bao gồm:

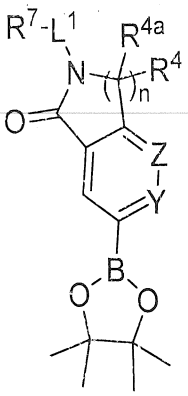
(a) (i) cho hợp chất có công thức (II):



(II)

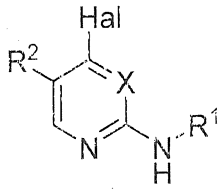
phản ứng với hợp chất có công thức HNR^8R^9; hoặc

(ii) cho hợp chất có công thức (III):



(III)

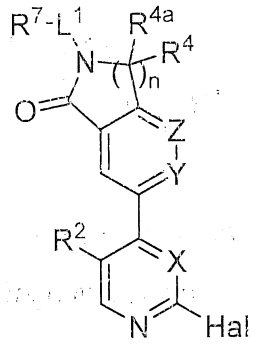
phản ứng với hợp chất có công thức (IV):



(IV)

với sự có mặt của chất xúc tác paladi, trong đó Hal là nhóm dời chuyển thích hợp như halogenua; hoặc

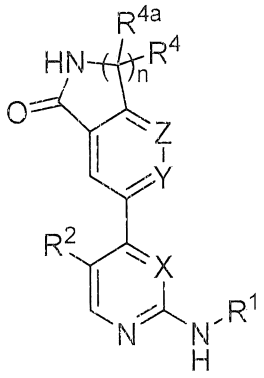
(iii) cho hợp chất có công thức (V):



(V)

trong đó Hal là nhóm dời chuyển thích hợp như halogenua, phản ứng với hợp chất có công thức R^1NH_2; hoặc

(iv) cho hợp chất có công thức (VI):



(VI)

phản ứng với hợp chất có công thức R^7L^1-J, trong đó J là nhóm dời chuyển thích hợp; và/hoặc

(b) khử bảo vệ dẫn xuất được bảo vệ của hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó; và/hoặc

(c) chuyển hóa lẫn nhau hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó hoặc các dẫn xuất được bảo vệ của nó thành hợp chất khác có công thức (0), (1) và công thức con của nó hoặc các dẫn xuất được bảo vệ của nó; và

(d) tùy ý tạo thành muối dược dụng của hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó;

trong đó R^1, R^2, R^4, R^{4a}, R^7, L^1, X, Y và Z là như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179.

Quy trình (a)(i) thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (II) phản ứng với hợp chất có công thức HNR^8R^9 với sự có mặt của chất cặp đôi amit thích hợp như HATU, TBTU hoặc HBTU hoặc 1-propanphosphonic anhydrit và bazơ thích hợp như trietylamin hoặc DIPEA, trong dung môi thích hợp như dioxan, DMF hoặc DCM hoặc hỗn hợp của chúng. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 60°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện trong ví dụ 1.

Quy trình (a)(ii) thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (III) với hợp chất có công thức (IV) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như tetrakis(triphenylphosphin) paladi và bazơ thích hợp như kali cacbonat trong hỗn hợp dung môi nước thích hợp như dioxan/nước trong môi trường khí trơ. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 80 hoặc 100°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện trong ví dụ 124.

Quy trình (a)(iii) thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (V) với hợp chất có công thức R^1NH_2 trong dung môi thích hợp như dioxan, EtOH hoặc hỗn hợp của chúng. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 60 hoặc 90°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện trong ví dụ 102.

Các khác, quy trình (a)(iii) bao gồm việc khuấy hợp chất có công thức (V) với hợp chất có công thức R^1NH_2 với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như bis(dibenzylidenaxeton) paladi và phối tử thích hợp như XPhos và bazơ thích hợp như kali cacbonat trong dung môi thích hợp như axetonitril trong môi trường khí trơ. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 90 hoặc 150°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện trong ví dụ 189.

Quy trình (b) thường bao gồm các phản ứng khử bảo vệ thích hợp bất kỳ, các điều kiện trong đó sẽ phụ thuộc vào đặc tính của nhóm bảo vệ. Khi nhóm bảo vệ là tBoc hoặc 2,4-dimetoxybenzyl, thì phản ứng khử bảo vệ thường sẽ bao gồm việc sử dụng axit thích hợp trong dung môi thích hợp. ví dụ, axit này có thể thích hợp gồm axit trifloaxetic hoặc hydro clorua và dung môi này có thể thích hợp gồm diclometan, etyl axetat, dioxan, metanol hoặc nước, hoặc hỗn hợp của chúng. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện trong ví dụ 113.

Nhận thấy rõ rằng, khi nhóm bảo vệ là tBoc, quá trình khử bảo vệ sử dụng axit thích hợp như được mô tả trên đây có thể tạo ra hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó ở dạng muối dược dụng, mà có thể được phân tách trực tiếp. Cách khác, hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó có thể được phân tách thành bazơ tự do bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và sau đó tùy chọn được biến đổi thành muối dược dụng theo quy trình (d).

Quy trình (c) thường bao gồm các quy trình chuyển hóa lẫn nhau đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. ví dụ, trong các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó, phần tử thế thứ nhất có thể được biến đổi bằng các phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này thành phần tử thế thứ hai, khác. Một loạt các biến đổi qua lại nhóm chức đã biết là đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này để biến đổi tiền chất thành hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó như được mô tả ví dụ trong tài liệu

Advanced Organic Chemistry bởi Jerry March & Michael B Smith, xuất bản lần thứ 7, John Wiley & Sons, 2013.

Quy trình (d) có thể được tiến hành bằng cách xử lý hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó trong dạng bazơ tự do, hòa tan trong dung môi thích hợp, với lượng tỷ lượng hoặc lượng dư axit vô cơ hoặc hữu cơ dược dụng, sau đó phân tách muối thu được bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bay hơi dung môi hoặc kết tinh.

Nếu thích hợp, các phản ứng được mô tả trước đó trong các quy trình (a), (b) và (c) được thực hiện trước và sau một hoặc nhiều phản ứng được các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ và được thực hiện theo trật tự thích hợp để có được các sự thế cần thiết để tạo ra các hợp chất khác có công thức (0), (1) và công thức con của nó. Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế về các phản ứng như vậy có các điều kiện có thể được tìm thấy trong các tài liệu bao gồm:

bảo vệ các nhóm chức phản ứng,

quá trình khử bảo vệ các nhóm chức phản ứng,

halogen hóa,

dehalogen hóa,

dealkyl hóa,

alkyl hóa amin, anilin, rượu và phenol,

phản ứng Mitsunobu trên các nhóm hydroxyl,

phản ứng thêm vòng trên các nhóm thích hợp,

khử nitro, este, xyano, aldehyt,

các phản ứng ghép cặp được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp,

axyl hóa,

sulfonyl hóa/đưa các nhóm sulfonyl vào,

xà phòng hóa/thủy phân các nhóm este,

amit hóa hoặc sự chuyển hóa este hóa các nhóm este,

este hóa hoặc amit hóa các nhóm carboxylic,

trao đổi halogen,

phản ứng thế ái nhân với amin, thiol hoặc rượu,

amin hóa khử,

tạo oxim trên các nhóm carbonyl và hydroxylamin,

phản ứng oxy hóa lưu huỳnh (S-oxidation),

phản ứng oxy hóa nitơ (N-oxidation), và

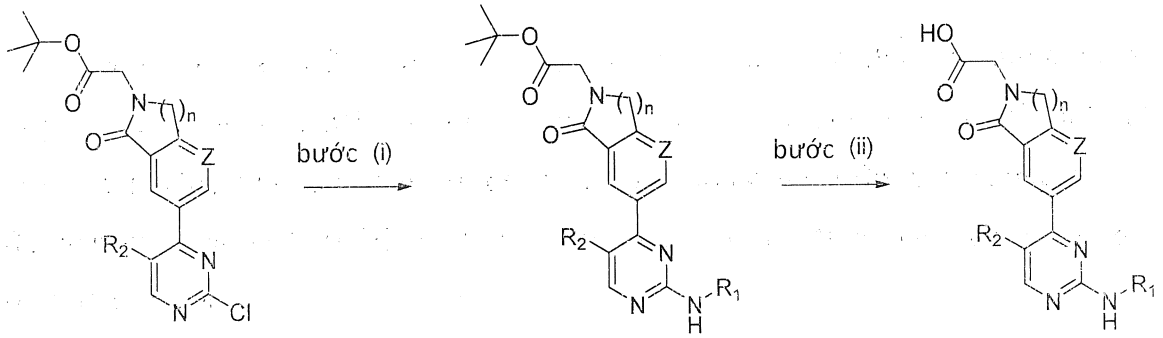
sự muối hóa.

Các chất trung gian cho quy trình (a)

Các hợp chất có công thức (II) trong đó n, R^1, R^2 và Z là như được định nghĩa trên đây, R^3 là $-CH_2CONR^8R^9$, R^4 và R^{4a} là H, Y là CH và X là N, có thể được điều chế theo sơ đồ 1 dưới đây:

Bước (i) của sơ đồ 1 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (VII) với hợp chất có công thức R^1NH_2 trong dung môi thích hợp như dioxan, EtOH hoặc hỗn hợp của chúng. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 60 hoặc 90°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện ở đây trong quy trình điều chế 4.

Sơ đồ 1

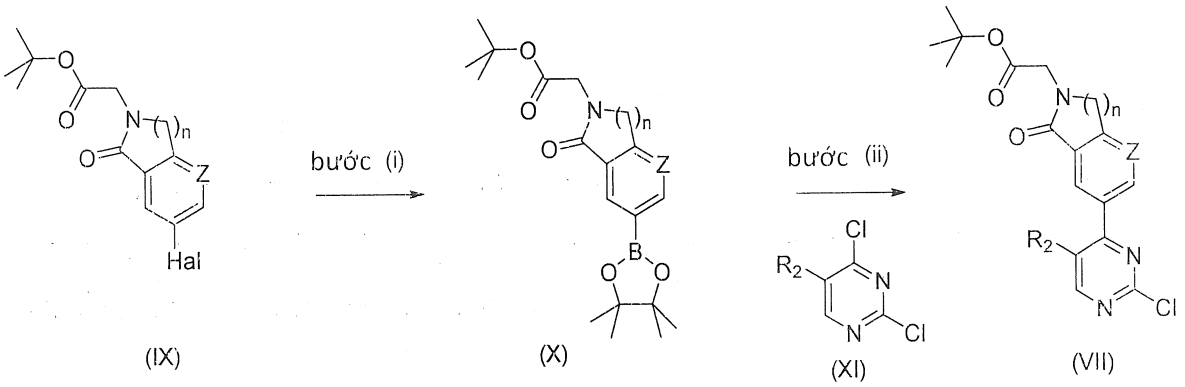


(VII) (VIII) (II)

Bước (ii) của sơ đồ 1 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (VIII) trong axit thích hợp như axit trifloaxetic hoặc hydro clorua trong dung môi thích hợp như diclometan, etyl axetat, dioxan, metanol hoặc nước, hoặc hỗn hợp của chúng. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện ở đây trong quy trình điều chế 5.

Các hợp chất có công thức (VII) trong đó n, R^2, R^3, và Z là như được định nghĩa trong công thức (0), (1) và công thức con của nó và R^4 và R^{4a} là H, X là N, và Y là CH, có thể được điều chế theo sơ đồ dưới đây 2:

Sơ đồ 2



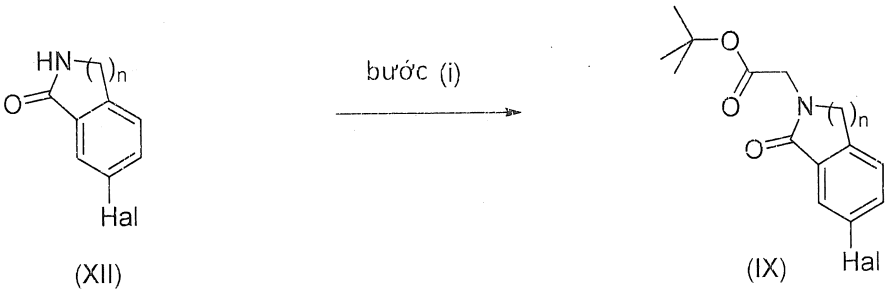
Trong sơ đồ 2, Hal là nhóm dời chuyển halogen thích hợp, ví dụ Cl, Br hoặc I.

Bước (i) của sơ đồ 2 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (IX) với bis(pinacolato)diboron với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như phức $PdCl_2$(dppf) và bazơ thích hợp như kali axetat trong dung môi thích hợp như dioxan trong môi trường khí trơ. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 80 đến 100°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện ở đây trong quy trình điều chế 2.

Bước (ii) của sơ đồ 2 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (X) với hợp chất có công thức (XI) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như tetrakis(triphenylphosphin) paladi và bazơ thích hợp như kali cacbonat trong hỗn hợp dung môi nước thích hợp như dioxan/nước trong môi trường khí trơ. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 80 đến 100°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện ở đây trong quy trình điều chế 3.

Các hợp chất có công thức (IX) trong đó n = 1 hoặc 2, và Y và Z là CH có thể được điều chế theo sơ đồ dưới đây 3:

Sơ đồ 3

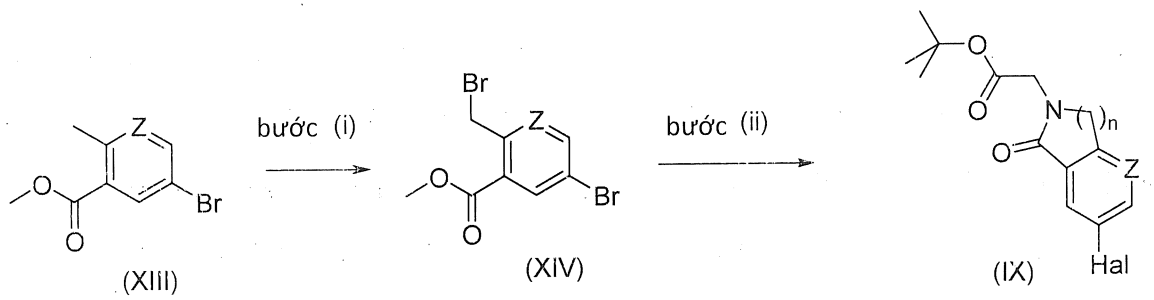


(XII) (IX)

Bước (i) của sơ đồ 3 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có bán trên thị trường có công thức (XII) với chất alkyl hóa thích hợp như tert-butyl 2-bromoaxetat với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrit trong dung môi thích hợp như DMF. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ giảm ví dụ 4°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện ở đây trong quy trình điều chế 1.

Các hợp chất có công thức (IX) trong đó n = 1, Y=CH, và Z là như được định nghĩa trong công thức tổng quát (0), (1) và công thức con của nó trên đây, có thể được điều chế theo sơ đồ 4 dưới đây:

Sơ đồ 4



(XIII) (XIV) (IX)

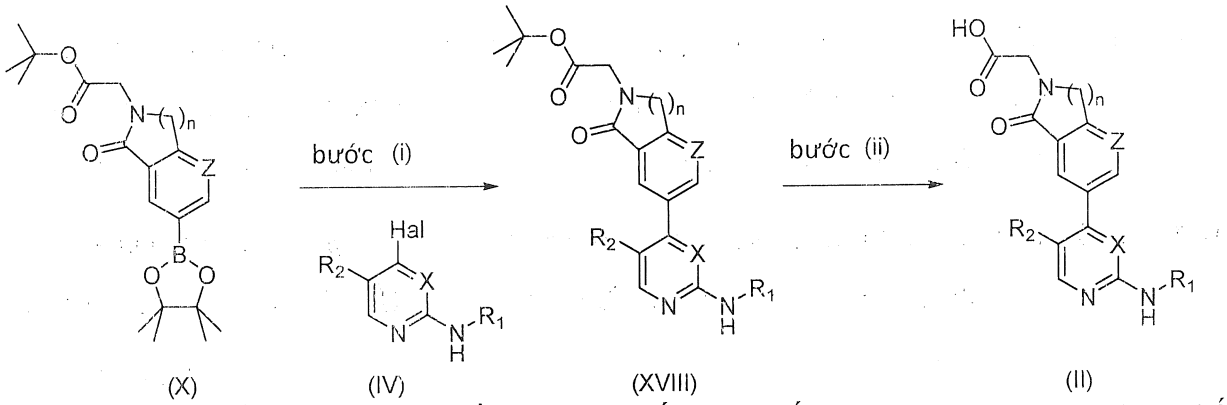
Bước (i) của sơ đồ 4 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XIII) với chất brom hóa thích hợp như N-bromosucxinimit với một gốc khởi đầu thích hợp như benzoyl peroxit hoặc azaisobutyronitril trong dung môi thích hợp như dicloetan. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 80°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện ở đây trong quy trình điều chế 6.

Bước (ii) của sơ đồ 4 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XIV) với tert-butylglyxinat với sự có mặt của bazơ thích hợp như trimetylamin hoặc diisopropyletylamin trong dung môi thích hợp như toluen hoặc axetonitril. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 120°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện ở đây trong quy trình điều chế 7.

Brom hóa và đóng vòng tạo để tạo thành lactam (được minh họa bởi công thức (IX) trên đây) có thể cũng được sử dụng để điều chế các hợp chất trung gian tốt hơn, ví dụ các chất trung gian trong đó nhóm "Hal" trong công thức (IX) được thay thế bằng 2-halo-pyrimidin. ví dụ về trình tự các phản ứng để điều chế các chất trung gian này được đưa ra trong mục các Quy trình Điều chế từ 225 đến 227, 401 và 402 dưới đây.

Cách khác, các hợp chất có công thức (II) trong đó n, R^1, R^2, X và Z là như được xác định trên đây và Y là CH có thể được điều chế theo sơ đồ 5 dưới đây:

Sơ đồ 5



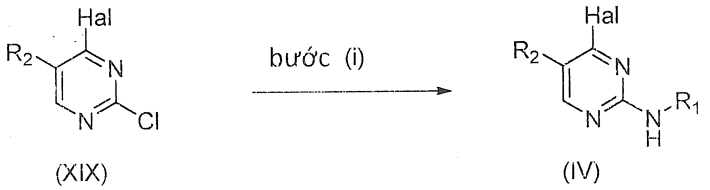
(X) (IV) (XVIII) (II)

Bước (i) của sơ đồ 5 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (X) với hợp chất có công thức (XVI) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như tetrakis(triphenylphosphin) paladi hoặc XPhos Pd G3 và bazơ thích hợp như kali cacbonat trong hỗn hợp dung môi nước thích hợp như dioxan/nước trong môi trường khí trơ. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 80 đến 100°C. Quy trình ví dụ cho các bước (i) và (ii) được thể hiện ở đây trong mục quy trình điều chế 19.

Bước (ii) của sơ đồ 5 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XVIII) trong axit thích hợp như axit trifloaxetic hoặc hydro clorua trong dung môi thích hợp như diclometan, etyl axetat, dioxan, metanol hoặc nước, hoặc hỗn hợp của chúng. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện ở đây trong quy trình điều chế 20.

Các hợp chất có công thức (IV) trong đó X là N có thể được điều chế theo sơ đồ 6 dưới đây:

Sơ đồ 6



(XIX) (IV)

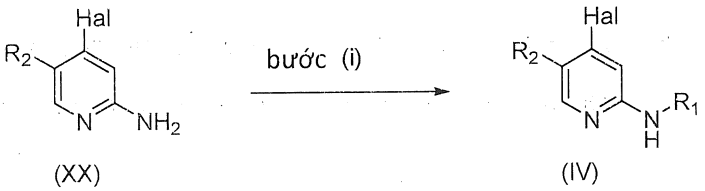
Bước (i) của sơ đồ 6 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XIX) với hợp chất có công thức R^1NH_2 trong dung môi thích hợp như dioxan, THF, EtOH hoặc hỗn hợp của chúng. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 60 đến 90°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện ở đây trong quy trình điều chế 17.

Trong một phương án biến thể của phản ứng được thể hiện trong sơ đồ 6 trên đây, hợp chất có công thức (XIX) trong đó "Hal" được thay thế bằng OH (tức là hợp chất này là 4-pyrimidon) và nguyên tử clo được thay thế bằng metylsulfanyl có thể được cho phản ứng với amin R^1NH_2 ở nhiệt độ tăng (ví dụ xấp xỉ 130 °C). Sau đó, nhóm hydroxy trên vòng pyrimidin có thể được thay thế bằng clo bằng cách cho phản ứng với tác nhân clo hóa như $POCl_3$. Trình tự các phản ứng như vậy được minh họa trong các Quy trình Điều chế 112 và 113 dưới đây.

Theo một phương án biến thể khác của phản ứng này được thể hiện trong sơ đồ Sơ đồ 6 trên đây, phản ứng amin hóa được xúc tác bằng paladi có thể được sử dụng (ví dụ trong các điều kiện phản ứng Buchwald Hartwig) để chuyển hóa chất trung gian clo (XIX) thành amin (IV).

Các hợp chất có công thức (IV) trong đó X là CH có thể được điều chế theo sơ đồ 7 dưới đây:

Sơ đồ 7



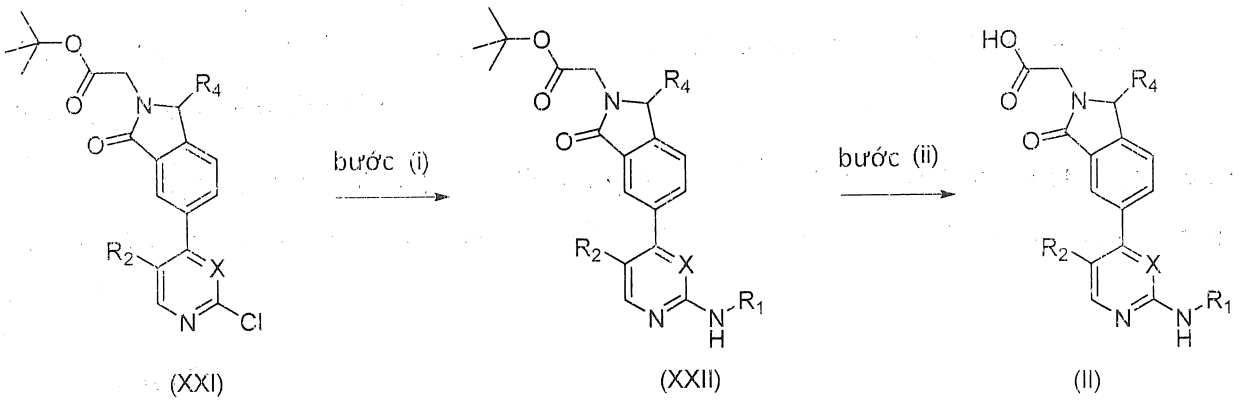
(XX) (IV)

Bước (i) của sơ đồ 7 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XX) với keton thích hợp $R^1=O$ với sự có mặt của chất khử thích hợp như natri triaxetoxyborohydrit trong dung môi thích hợp như dicloetan. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ giảm hoặc nhiệt độ tăng ví dụ nhiệt

độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 60°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện ở đây trong quy trình điều chế 135.

Các hợp chất có công thức (II) trong đó R^1, R^2, và X như được định nghĩa trên đây, Y và Z là CH, n =1, R^4 là alkyl và R^{4a} là H, có thể được điều chế theo sơ đồ 8 dưới đây:

Sơ đồ 8

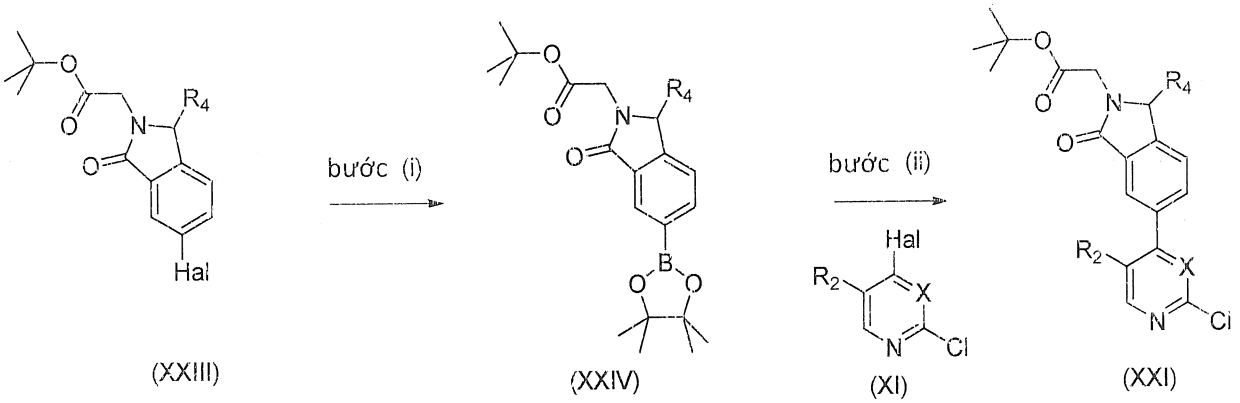


Bước (i) của sơ đồ 8 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXI) với hợp chất có công thức R^1NH_2 trong dung môi thích hợp như dioxan, EtOH hoặc hỗn hợp của chúng. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 60 hoặc 90°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện ở đây trong quy trình điều chế 33.

Bước (ii) của sơ đồ 1 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXII) trong axit thích hợp như axit trifloaxetic hoặc hydro clorua trong dung môi thích hợp như diclometan, etyl axetat, dioxan, metanol hoặc nước, hoặc hỗn hợp của chúng. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện ở đây trong quy trình điều chế 5.

Các hợp chất có công thức (XXI) trong đó R^2, X như được định nghĩa trong công thức (0), (1) và công thức con của nó, Y và Z là CH, n=1, R^4 là alkyl và R^{4a} là H, có thể được điều chế theo sơ đồ dưới đây 9:

Sơ đồ 9



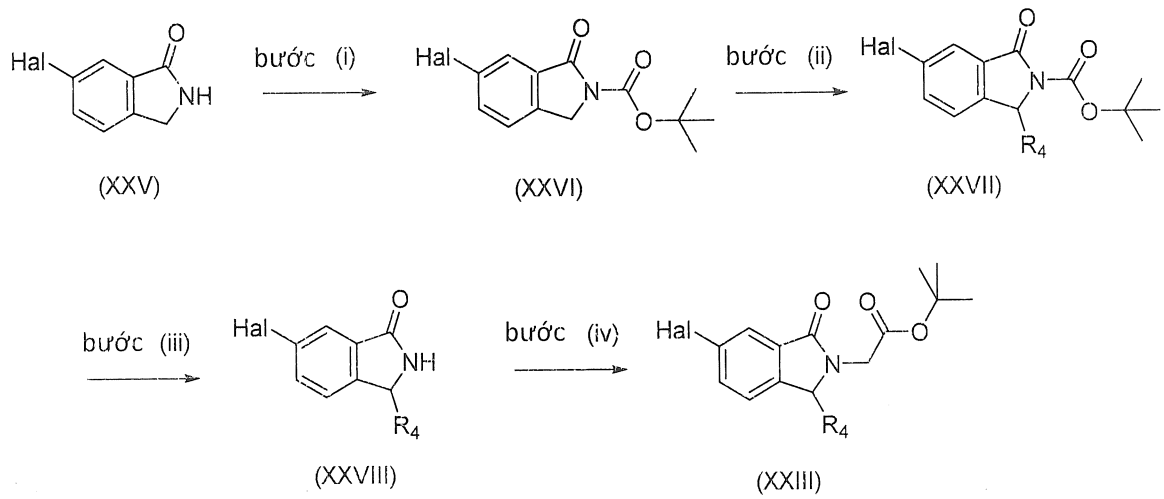
Trong sơ đồ 9, Hal là nhóm dời chuyển halogen thích hợp, ví dụ Cl, Br hoặc I.

Bước (i) của sơ đồ 9 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXIII) với bis(pinacolato)dibo với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như phức $PdCl_2$(dppf) và bazơ thích hợp như kali axetat trong dung môi thích hợp như dioxan trong môi trường khí trơ. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 80 hoặc 100°C.

Bước (ii) của sơ đồ 9 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXIV) với hợp chất có công thức (XI) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như tetrakis(triphenylphosphin) paladi và bazơ thích hợp như kali cacbonat trong hỗn hợp dung môi nước thích hợp như dioxan/nước trong môi trường khí trơ. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 80 hoặc 100°C. Quy trình ví dụ cho các bước (i) và (ii) được thể hiện ở đây trong mục quy trình điều chế 32.

Các hợp chất có công thức (XXIII) trong đó n=1, Y và Z là CH, R^4 là alkyl và R^{4a} là H, có thể được điều chế theo sơ đồ dưới đây 10:

Sơ đồ 10



(XXV) (XXVI) (XXVII)

(XXVIII) (XXIII)

Trong sơ đồ 10, Hal là nhóm dời chuyển halogen thích hợp, ví dụ Cl, Br hoặc I.

Bước (i) của sơ đồ 10 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXV) với di-tert-butyl dicacbonat với sự có mặt của bazơ thích hợp như trimetylamin và chất xúc tác ái nhân như DMAP trong dung môi thích hợp như diclometan. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 60°C. Quy trình ví dụ cho bước (i) được thể hiện ở đây trong mục quy trình điều chế 21.

Bước (ii) của sơ đồ 10 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXVI) với bazơ thích hợp như lithi hexametyldisilazit trong một khoảng thời gian thích hợp như 1 giờ trong dung môi thích hợp như THF, tiếp đó xử lý với chất alkyl hóa thích hợp như alkyl halogenua, mesylat hoặc triflat. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ giảm ví dụ -78°C đến 0°C. Quy trình ví dụ cho bước (ii) được thể hiện ở đây trong mục quy trình điều chế 29.

Bước (iii) của sơ đồ 10 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXVII) trong axit thích hợp như axit trifloaxetic hoặc axit clohydric trong dung môi thích hợp như diclometan hoặc dioxan. Quy trình như vậy thường được tiến hành ở nhiệt độ môi trường nhưng cũng có thể được tiến hành ở nhiệt độ tăng hoặc giảm. Quy trình ví dụ cho bước (ii) được thể hiện ở đây trong mục quy trình điều chế 30.

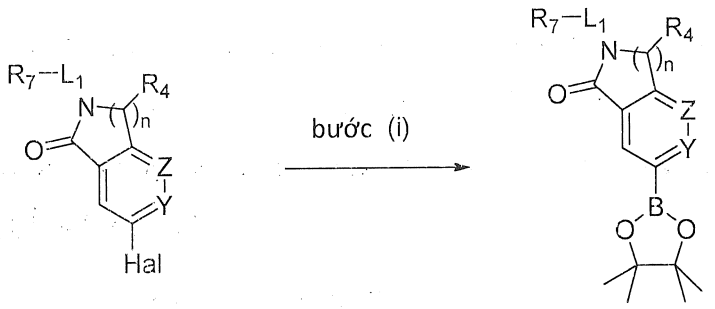
Bước (iv) trong sơ đồ 10 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXVIII) với chất alkyl hóa thích hợp như tert-butyl 2-bromoaxetat với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrit trong dung môi thích hợp như dimetylformamit hoặc NMP. Quy trình như vậy thường được tiến hành ở nhiệt độ môi trường nhưng cũng có

thể được tiến hành ở nhiệt độ tăng hoặc giảm. Quy trình ví dụ cho bước (ii) được thể hiện ở đây trong mục quy trình điều chế 1.

Các hợp chất có công thức (XXIII) trong đó n=1, Y và Z là CH, R^4 là alkyl và R^{4a} là H, cũng có thể được điều chế bằng cách thay đổi trình tự các phản ứng trong sơ đồ 4 ở trên nhưng trong đó nhóm bromometyl trong hợp chất (XIV) trong sơ đồ 4 được thay thế bằng nhóm Alk-CH(Br)-. ví dụ về các phương án biến thể này được minh họa trong phần các quy trình điều chế 347 và 348 dưới đây.

Các hợp chất có công thức (III) có thể được điều chế theo sơ đồ dưới đây 11:

Sơ đồ 11

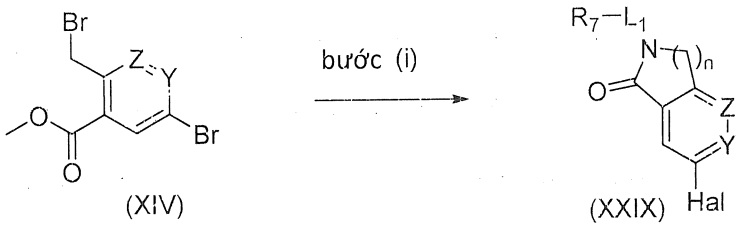


(XXIX) (III)

Bước (i) của sơ đồ 11 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXIII) với bis(pinacolato)diboron với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như phức $PdCl_2$(dppf) hoặc XPhos Pd G3 và bazơ thích hợp như kali axetat trong dung môi thích hợp như dioxan trong môi trường khí trơ. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 80 hoặc 100°C. Quy trình ví dụ cho bước (ii) được thể hiện ở đây trong mục quy trình điều chế 86.

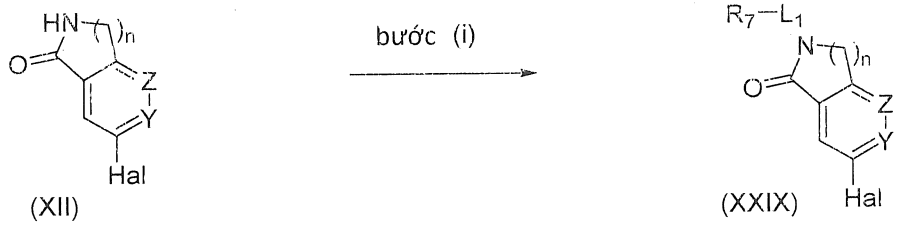
Các hợp chất có công thức (XXIX) có thể được điều chế theo sơ đồ dưới đây 12 hoặc Sơ đồ 13, trong đó R^7L là như được định nghĩa trong công thức (0), (1) và công thức con của nó:

Sơ đồ 12



(XIV) (XXIX)

Sơ đồ 13



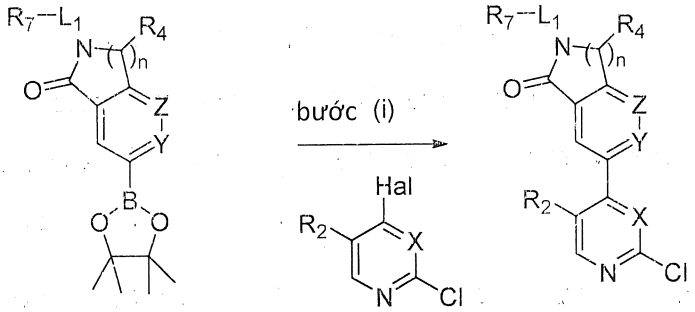
(XII) (XXIX)

Bước (i) của sơ đồ 12 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XIV) với amin thích hợp với sự có mặt của bazơ thích hợp như trietylamin trong dung môi thích hợp như THF, metanol hoặc toluen. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 70°C hoặc 100°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện ở đây trong quy trình điều chế 78.

Bước (i) của sơ đồ 13 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có bán trên thị trường có công thức (XII) với chất alkyl hóa thích hợp với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrit trong dung môi thích hợp như DMF. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ giảm ví dụ 4°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện ở đây trong quy trình điều chế 43.

Các hợp chất có công thức (V) có thể được điều chế theo sơ đồ 14 dưới đây:

Sơ đồ 14



(III) (XI) (V)

Trong sơ đồ 14, Hal là nhóm dời chuyển halogen thích hợp, ví dụ Cl, Br hoặc I.

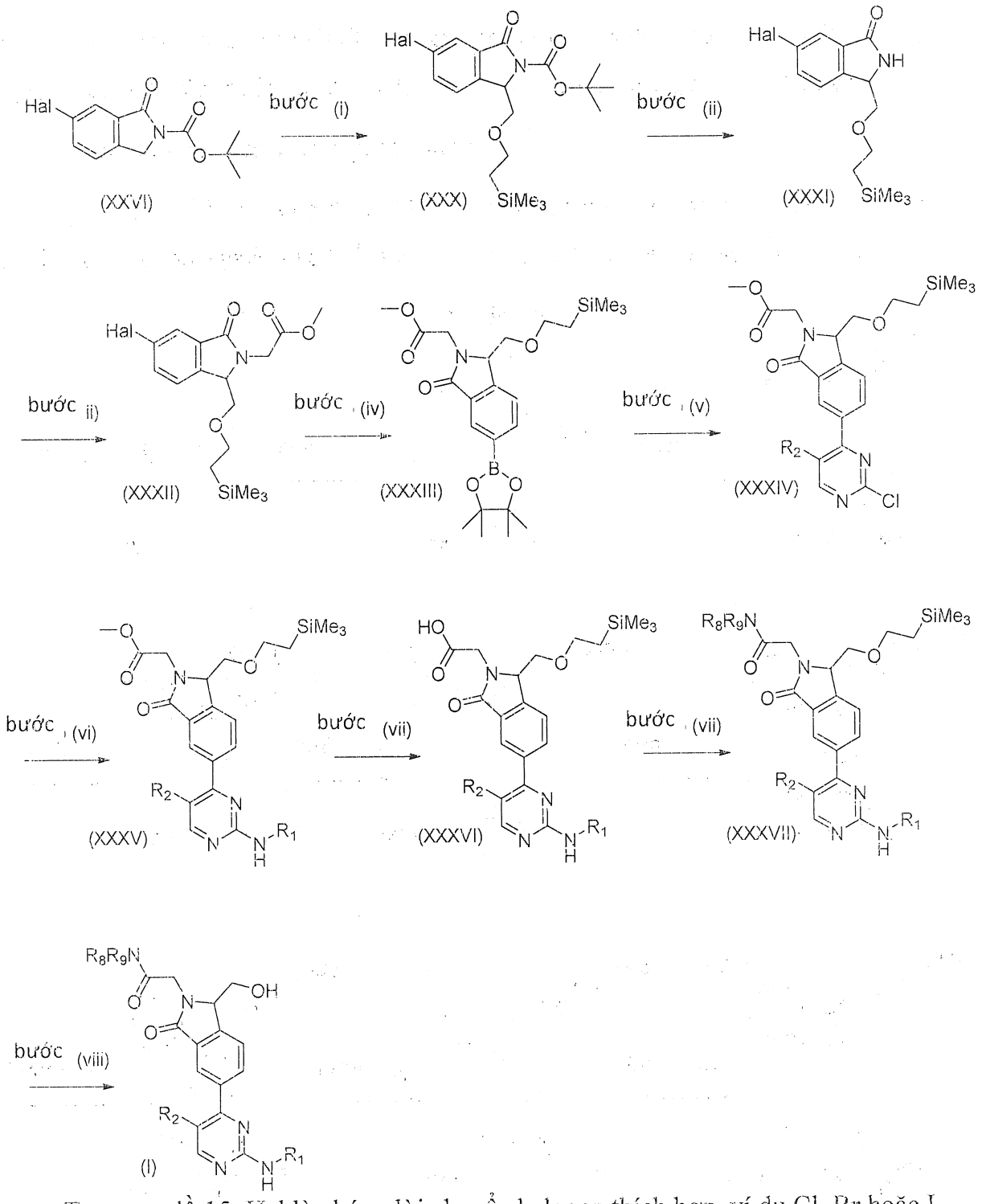
Bước (i) của sơ đồ 14 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (III) với hợp chất có công thức (XI) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như tetrakis(triphenylphosphin) paladi và bazơ thích hợp như kali cacbonat trong hỗn hợp dung môi nước thích hợp như dioxan/nước trong môi trường khí trơ. Quy trình như vậy

có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 80 hoặc 100°C. Quy trình ví dụ cho bước (ii) được thể hiện ở đây trong mục quy trình điều chế 90.

Các chất trung gian cho quy trình (b)

Các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó trong đó n=1, Y và Z là CH, R^4 là hydroxyalkyl và R^{4a} là H, có thể được điều chế theo sơ đồ dưới đây 15:

Sơ đồ 15



Trong sơ đồ 15, Hal là nhóm dời chuyển halogen thích hợp, ví dụ Cl, Br hoặc I.

Bước (i) của sơ đồ 15 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXVI) với bazơ thích hợp như lithi hexametyldisilazit trong một khoảng thời gian thích hợp như 1 giờ trong dung môi thích hợp như THF, tiếp đó xử lý với chất alkyl hóa thích hợp như 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ giảm ví dụ -78°C đến 0°C hoặc kết hợp các mức nhiệt độ ở các thời điểm khác nhau. Quy trình ví dụ cho bước (i) được thể hiện ở đây trong mục quy trình điều chế 22.

Bước (ii) của sơ đồ 15 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXX) trong axit thích hợp như axit trifloaxetic hoặc axit clohydric trong dung môi thích hợp như diclometan hoặc dioxan. Quy trình như vậy thường được tiến hành ở nhiệt độ môi trường nhưng cũng có thể được tiến hành ở nhiệt độ tăng hoặc giảm. Quy trình ví dụ cho bước (ii) được thể hiện ở đây trong mục quy trình điều chế 23.

Bước (iii) của sơ đồ 15 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXXI) với chất alkyl hóa thích hợp như metyl 2-bromoaxetat với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri hydrit trong dung môi thích hợp như THF, dimetylformamit hoặc NMP. Quy trình như vậy thường được tiến hành ở 0°C nhưng cũng có thể được tiến hành ở nhiệt độ tăng hoặc giảm. Quy trình ví dụ cho bước (iii) được thể hiện ở đây trong mục quy trình điều chế 24.

Bước (iv) trong sơ đồ 15 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXXII) với bis(pinacolato)diboron với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như phức $PdCl_2$(dppf) hoặc XPhos Pd G3 và bazơ thích hợp như kali axetat trong dung môi thích hợp như dioxan trong môi trường khí trơ. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 80 hoặc 100°C. Quy trình ví dụ cho bước (ii) được thể hiện ở đây trong mục quy trình điều chế 25.

Bước (v) trong sơ đồ 15 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXXIII) với hợp chất có công thức (XI) với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như tetrakis(triphenylphosphin) paladi và bazơ thích hợp như kali cacbonat trong hỗn hợp dung môi nước thích hợp như dioxan/nước trong môi trường khí trơ. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng, ví dụ 80 hoặc 100°C. Quy trình ví dụ cho bước (ii) được thể hiện ở đây trong mục quy trình điều chế 26.

Bước (vi) trong sơ đồ 15 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXXIV) với hợp chất có công thức R^1NH_2 trong dung môi thích hợp như dioxan, EtOH hoặc hỗn hợp của chúng. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 60 hoặc 90°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện ở đây trong quy trình điều chế 27.

Bước (vii) trong sơ đồ 15 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXXV) với bazơ thích hợp như lithi hydroxit trong hỗn hợp dung môi nước thích hợp như THF-nước. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 60 hoặc 90°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện ở đây trong quy trình điều chế 28.

Bước (viii) trong sơ đồ 15 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXXVI) với hợp chất có công thức HNR^8R^9 với sự có mặt của chất cặp đôi amit thích hợp như HATU hoặc HBTU hoặc 1-propanphosphonic anhydrit và bazơ thích hợp như trietylamin hoặc DIPEA, trong dung môi thích hợp như dioxan, DMF hoặc DCM hoặc hỗn hợp của chúng. Quy trình như vậy có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc ở nhiệt độ tăng ví dụ 60°C. ví dụ về phản ứng như vậy được thể hiện trong ví dụ 1.

Bước (ix) trong sơ đồ 15 thường bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (XXX) trong axit thích hợp như axit trifloaxetic trong dung môi thích hợp như diclometan. Quy trình như vậy thường được tiến hành ở nhiệt độ môi trường nhưng cũng có thể được tiến hành ở nhiệt độ tăng hoặc giảm. Quy trình ví dụ cho bước (ix) được thể hiện ở đây trong mục quy trình điều chế 98.

Sơ đồ 15 đặc biệt minh họa quy trình điều chế các hợp chất trong đó R^4 là hydroxymetyl tuy nhiên các hợp chất hydroxyalkyl khác có thể được điều chế bằng cách sử dụng chất alkyl hóa thích hợp trong bước (i).

Các hợp chất trong đó R^4 là hydroxyetyl cũng có thể được tạo thành bằng cách phương pháp được mô tả trong mục Các ví dụ thực hiện sáng chế 601 đến 604 dưới đây.

Các hợp chất có công thức (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XIX) và (XX) có bán trên thị trường, được biết trong tài liệu này hoặc có thể được điều chế bởi các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả trong trong tài liệu chuyên ngành hoặc bởi các phương pháp tương tự với quy trình được mô tả trong các quy trình thí nghiệm ví dụ dưới

đây. Các hợp chất khác có thể được điều chế bằng phản ứng chuyển hóa nhóm chức lẫn nhau bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Nhận thấy rõ rằng các hợp chất nhất định, ví dụ các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó, có thể tồn tại ở các dạng chất đồng phân không đối quang và/hoặc chất đồng phân đối ảnh khác nhau và các quy trình để điều chế chúng có thể sử dụng các tiền chất tổng hợp tinh khiết quang học.

Cách khác các chất tiền thân raxemic có thể được sử dụng và các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang được tạo ra bởi quy trình này có thể được tách bằng các phương pháp được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, ví dụ sử dụng kỹ thuật tách hoặc sắc ký điều chế tách chất đồng phân quang học hoặc không đối quang sử dụng dẫn xuất không đối quang: ví dụ kết tinh muối được tạo thành với axit tinh khiết quang học như axit L-tartaric; hoặc tách chất đồng phân đối ảnh của dẫn xuất không đối quang được tạo thành bởi liên kết cộng hóa trị của chất phụ trợ bất đối xứng tinh khiết quang học với hợp chất này, tiếp theo là kỹ thuật tách sử dụng các phương pháp thông thường như sắc ký tách các chất đồng phân quang học. Sau đó liên kết cộng hóa trị nêu trên được cắt để tạo ra sản phẩm tinh khiết quang học thích hợp.

Theo một phương án khác nữa sáng chế đề xuất chất trung gian mới. Theo một phương án sáng chế đề xuất chất trung gian mới được chọn từ các hợp chất có công thức (II), (III), (IV), (V) và (VI).

Các nhóm bảo vệ

Trong nhiều phản ứng được mô tả trên đây, việc bảo vệ một hoặc nhiều nhóm để ngăn chặn phản ứng xảy ra ở vị trí không mong muốn trên phân tử là cần thiết. Các ví dụ về các nhóm bảo vệ, và các phương pháp bảo vệ và các nhóm chức khử bảo vệ, có thể tìm được trong tài liệu: *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green và P. Wuts; xuất bản lần thứ 3; John Wiley và Sons, 1999). Cụ thể là hợp chất này có thể được tổng hợp dưới dạng được bảo vệ và các nhóm bảo vệ được loại bỏ để tạo ra hợp chất có công thức (1).

Nhóm hydroxy có thể được bảo vệ, ví dụ, dưới dạng ete (-OR) hoặc este (-OC(=O)R), ví dụ, dưới dạng: t-butyl ete; oxanyl (THP) ete; benzyl, benzhydryl

(diphenylmetyl), hoặc trityl (triphenylmetyl) ete; trimetylsilyl hoặc t-butyldimetylsilyl ete; hoặc axetyl este (-OC(=O)CH_3).

Nhóm aldehyt hoặc keton có thể được bảo vệ, ví dụ, dưới dạng axetal (R-$CH(OR)_2$) hoặc ketal ($R_2C(OR)_2$), tương ứng, trong đó nhóm carbonyl (>C=O) được xử lý với, ví dụ, rượu bậc một. Nhóm aldehyt hoặc keton dễ dàng được tái tạo bằng cách thủy phân sử dụng lượng nước dư với sự có mặt của axit.

Nhóm amin có thể được bảo vệ, ví dụ, dưới dạng amit (-NRCO-R) hoặc carbamat (-NRCO-OR), ví dụ, dưới dạng: metyl amit (-NHCO-CH_3); benzyl carbamat (-NHCO-$OCH_2C_6H_5$, -NH-Cbz hoặc NH-Z); dưới dạng t-butyl carbamat (-NHCO-$OC(CH_3)_3$, -NH-Boc); 2-biphenyl-2-propyl carbamat (-NHCO-$OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, -NH-Bpoc), dưới dạng 9-floenylmetyl carbamat (-NH-Fmoc), dưới dạng 6-nitroveratryl carbamat (-NH-Nvoc), dưới dạng 2-trimetylsilyletyl carbamat (-NH-Teoc), dưới dạng 2,2,2-tricloetyl carbamat (-NH-Troc), dưới dạng allyl carbamat (-NH-Alloc), hoặc dưới dạng 2(-phenylsulphonyl)etyl carbamat (-NH-Psec).

Ví dụ, trong sơ đồ 1 trên đây, gốc R_1NH-CHR_2-C(=O)NH_2 chứa hai nhóm amino, nhóm amino thứ nhất R_1NH- có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ như được xác định trên đây, một nhóm cụ thể là nhóm *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) trong khi amit thứ hai NH_2 được đưa vào. Khi sự biến đổi sau đó đối với nhóm amino này là không cần thiết, nhóm bảo vệ có thể được mang qua chuỗi phản ứng thu được dạng được khử của hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của chúng có thể sau đó được khử bảo vệ bằng các phương pháp chuẩn (ví dụ xử lý với axit trong trường hợp nhóm Boc) thu được hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó.

Các nhóm bảo vệ khác cho các amin, như vòng các amin và các nhóm dị vòng N-H, bao gồm các nhóm toluensulphonyl (tosyl) và metansulphonyl (mesyl), các nhóm benzyl như nhóm *para*-metoxybenzyl (PMB) và các nhóm oxanyl (THP).

Nhóm axit carboxylic có thể được bảo vệ dưới dạng este ví dụ, dưới dạng: C_{1-7} alkyl este (ví dụ, metyl este; t-butyl este); C_{1-7} haloalkyl este (ví dụ, C_{1-7} trihaloalkyl este); triC_{1-7} alkylsilyl-C_{1-7}alkyl este; hoặc C_{5-20} aryl-C_{1-7} alkyl este (ví dụ, benzyl este; nitrobenzyl este; *para*-metoxybenzyl este. Nhóm thiol có thể được bảo vệ, ví dụ, dưới dạng thioete (-SR), ví dụ, dưới dạng: benzyl thioete; axetamidometyl ete (-S-$CH_2NHC(=O)CH_3$).

Tách, tinh chế và phân tích các hợp chất theo sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tách và tinh chế theo các kỹ thuật chuẩn được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ và các ví dụ về các phương pháp như vậy bao gồm các kỹ thuật sắc ký như sắc ký cột (ví dụ sắc ký nhanh) và HPLC.

LC-MS điều chế

Một kỹ thuật đặc biệt hữu ích để tinh chế các hợp chất này là sắc ký lỏng điều chế sử dụng khối phổ dưới dạng các phương tiện phát hiện các hợp chất tinh khiết đi ra từ cột sắc ký.

LC-MS điều chế là phương pháp chuẩn và hiệu quả được sử dụng để tinh chế các phân tử hữu cơ nhỏ như các hợp chất được mô tả ở đây. Các phương pháp sắc ký lỏng (LC) và khối phổ (MS) có thể có thể thay đổi để có được hiệu quả tách các vật liệu thô tốt hơn và cải thiện khả năng phát hiện các mẫu MS. Việc tối ưu hóa phương pháp LC gradien điều chế sẽ bao gồm việc thay đổi các cột, các dung môi rửa giải bay hơi và các chất cải biến và các gradien. Các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này để tối ưu hóa các phương pháp LC-MS điều chế và sau đó sử dụng chúng để tinh chế các hợp chất. Các phương pháp như vậy được mô tả trong tài liệu: Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC-MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 và Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9. Các ví dụ về các hệ thống như vậy để tinh chế các hợp chất thông qua LC-MS điều chế được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế của đơn sáng chế này.

Sắc ký điều chế phân tách chất đồng phân đối ảnh

Phương pháp tinh chế HPLC các hợp chất có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution, The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007, và các phương pháp tương tự với quy trình này.

Sắc ký điều chế phân tách chất đồng phân quang học

Các phương pháp tách điều chế sử dụng các pha tĩnh không đối xứng (Chiral Stationary Phases-CSPs) là các kỹ thuật tự nhiên để áp dụng cho phương pháp tách các

hỗn hợp chất chất đồng phân đối ảnh. Tương tự, phương pháp này có thể được áp dụng để tách cách chất đồng phân không đối quang và các phân tử đối ảnh. Các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này để tối ưu hóa các phương pháp tách chất đồng phân đối ảnh điều chế trên các CSP và sau đó sử dụng chúng để tinh chế các hợp chất. Các phương pháp như vậy được mô tả trong tài liệu: Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography: Wiley, Chichester, 1998.

Tái kết tinh

Các phương pháp tái kết tinh các hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó và muối của chúng có thể được thực hiện bởi các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ – xem ví dụ (P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, chương 8, nhà xuất bản Wiley-VCH). Các sản phẩm thu được từ phản ứng hữu cơ hiếm khi tinh khiết khi được tách trực tiếp từ hỗn hợp phản ứng. Nếu hợp chất này (hoặc muối của chúng) là chất rắn, thì nó có thể được tinh chế và/hoặc kết tinh bằng cách kết tinh lại từ dung môi thích hợp. Dung môi tái kết tinh tốt phải hòa tan một lượng vừa phải vật chất để được tinh chế ở các nhiệt độ tăng tuy nhiên chỉ hòa tan một lượng nhỏ chất này ở nhiệt độ thấp hơn. Dung môi này phải hòa tan các tạp chất dễ dàng ở nhiệt độ thấp hoặc không. Cuối cùng, dung môi này phải dễ dàng loại bỏ khỏi sản phẩm đã tinh chế. Điều này thường có nghĩa là dung môi này có điểm sôi tương đối thấp và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết rằng các dung môi tái kết tinh cho chất cụ thể nào, hoặc nếu thông tin này không có sẵn, thì thử nghiệm một số dung môi. Để có được hiệu quả tinh chế vất liệu tốt, sử dụng một lượng tối thiểu dung môi nóng để hòa tan tất cả các vật liệu không tinh khiết. Trong thực tế, sử dụng nhiều hơn 3-5% lượng dung môi cần thiết để dung dịch này không bão hòa. Nếu hợp chất không tinh khiết chứa tạp chất mà không hòa tan trong dung môi này thì tạp chất này sau đó được loại bỏ bằng cách lọc và sau đó để dung dịch này kết tinh. Ngoài ra, nếu hợp chất không tinh khiết chứa dấu vết của vật liệu có màu không bắt nguồn từ hợp chất này, thì có thể được loại bỏ bằng cách bổ sung một lượng nhỏ chất khử màu ví dụ than hoạt tính vào dung dịch nóng, lọc dung dịch và sau đó cho dung dịch này kết tinh. Thông thường hiện tượng kết tinh thường xảy ra khi làm lạnh dung dịch. Nếu không, có thể gây ra hiện tượng kết tinh bằng cách làm lạnh dung dịch này đến nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ trong phòng hoặc bằng cách bổ sung tinh thể đơn của vật liệu tinh khiết (mầm kết tinh).

Quá trình tái kết tinh cũng có thể được thực hiện và/hoặc tối ưu hóa năng suất bằng cách sử dụng dung môi ngược hoặc đồng dung môi. Trong trường hợp này, hòa tan hợp chất này trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ tăng, lọc và sau đó thêm dung môi bổ sung trong đó hợp chất yêu cầu có độ tan thấp vào để hỗ trợ kết tinh. Sau đó các tinh thể thường được tách bằng cách sử dụng phương pháp lọc chân không, rửa và sau đó làm khô, ví dụ, trong lò hoặc thông qua khử ẩm.

Các phương pháp tinh chế khác

Các ví dụ khác về các phương pháp tinh chế bao gồm làm thăng hoa, mà bao gồm bước gia nhiệt trong chân không ví dụ sử dụng thiết bị ngưng tụ ngón tay lạnh (Ngón tay lạnh-cold finger), và kết tinh từ hỗn hợp nóng chảy (Crystallization Technology Handbook xuất bản lần thứ 2, biên tập bởi A. Mersmann, 2001).

Phân tích

Các hợp chất theo sáng chế có thể được phân tích và các cấu trúc của chúng được xác định bởi các phương pháp chuẩn, ví dụ các phương pháp quang phổ như sắc ký lỏng-khối phổ (LC-MS) và phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR). Các hệ có thể được sử dụng được nêu trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế của đơn sáng chế này.

Các thuộc tính sinh học

Dự kiến rằng hợp chất theo sáng chế sẽ là hữu ích trong y học hoặc liệu pháp.

Các hợp chất theo sáng chế, các phân nhóm và các ví dụ về chúng, là các chất ức chế của ERK1/2, và sẽ là hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc điều trị các tình trạng hoặc các bệnh được mô ở đây, ví dụ, các tình trạng và các bệnh được bàn luận dưới đây và các tình trạng và các bệnh được mô tả trong mục "Tình trạng kỹ thuật của sáng chế" trên đây mà trong đó ERK1/2 đóng một vai trò nhất định. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế, và các phân nhóm của chúng, sẽ là hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh hoặc các tình trạng do ERK1/2 làm trung gian, ví dụ, các bệnh hoặc các tình trạng như các loại bệnh ung thư mà trong đó hoạt tính ERK1/2 là cần thiết hoặc được điều hòa tăng do các đột biến hoạt hóa trong các hợp phần phía đầu nguồn (như RAS, K-RAS, NRAS và RAF) của con đường MAPK.

Các chỉ dẫn đề cập đến việc phòng ngừa hoặc phòng bệnh hoặc việc điều trị một tình trạng hoặc bệnh nào đó như bệnh ung thư bao gồm trong ngoại vi của thuật ngữ này

việc giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải tình trạng hoặc bệnh này. Vì vậy, ví dụ, dự kiến rằng các hợp chất theo sáng chế sẽ là hữu ích trong việc giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải bệnh ung thư.

Do vậy, theo các phương án khác nữa của sáng chế (các phương án 3.1 đến 3.7), có đề xuất:

3.1 Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 để sử dụng trong y học.

3.2 Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 để sử dụng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng do ERK1/2 làm trung gian.

3.3 Cách sử dụng hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 cho việc sản xuất dược phẩm dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng do ERK1/2 làm trung gian.

3.4 Phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng do ERK1/2 làm trung gian ở đối tượng (ví dụ, đối tượng là động vật có vú, như con người, cần đến phương pháp này), mà phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179.

3.5 Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 để sử dụng trong việc giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải bệnh hoặc tình trạng do ERK1/2 làm trung gian.

3.6 Cách sử dụng hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 cho việc sản xuất dược phẩm dùng cho việc giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải bệnh hoặc tình trạng do ERK1/2 làm trung gian.

3.7 Phương pháp giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải bệnh hoặc tình trạng do ERK1/2 làm trung gian ở đối tượng (ví dụ, đối tượng là động vật có vú, như con người, cần đến phương pháp này), mà phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179.

Cụ thể hơn là, các hợp chất có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng và các phân nhóm của chúng là các chất ức chế của ERK1/2. ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có độ công hiệu ức chế chống lại ERK1 hoặc ERK2, và cụ thể là chống lại ERK1/2.

Các hợp chất cụ thể theo sáng chế là những loại có các trị số IC_{50} là nhỏ hơn 0,1 μM.

Các hợp chất ức chế ERK có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng có khả năng liên kết vào ERK1/2 và biểu hiện độ công hiệu đối với ERK1/2. Theo một phương án, các hợp chất ức chế có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng biểu hiện tính chọn lọc đối với ERK1/2 hơn so với các thành viên họ kinaza khác, và có thể có khả năng liên kết vào và/hoặc biểu hiện sự ức chế ERK1 và/hoặc ERK2 hơn là khả năng liên kết vào và/hoặc biểu hiện sự ức chế thành viên khác trong số các thành viên họ kinaza.

Chức năng ERK1/2 trong việc kiểm soát quá trình truyền tín hiệu tế bào, cũng liên quan đến nhiều bệnh, bao gồm cả các rối loạn gắn liền với hiện tượng tích tụ tế bào (ví dụ, ung thư, rối loạn tự miễn dịch, viêm và chứng tái phát hẹp), các rối loạn trong đó hiện tượng tự hủy tế bào quá mức gây ra hiện tượng mất tế bào (ví dụ, đột quỵ, suy tim, thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, AIDS, thiếu máu cục bộ (đột quỵ, nhồi máu cơ tim) và bệnh loãng xương hoặc điều trị các bệnh tự miễn dịch như đa xơ cứng (multiple sclerosis-MS).

Tình trạng hoặc bệnh do ERK1/2 làm trung gian được đề cập trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 3.2 đến 3.7 có thể là một hoặc nhiều bệnh và rối loạn bất kỳ trong số các bệnh và các rối loạn trên đây.

Do đó, cũng dự kiến rằng các hợp chất theo sáng chế như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 có thể là hữu ích trong việc điều trị các tình trạng khác như viêm, viêm gan, viêm loét kết tràng, viêm dạ dày, tính tự miễn dịch, viêm, chứng tái phát hẹp, đột quỵ, suy tim, các tình trạng thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, loạn dưỡng trương lực cơ, và bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, AIDS, thiếu máu cục bộ như tổn thương não do chấn thương, tổn thương tủy sống, thiếu máu cục bộ não, tổn thương do thiếu máu cục bộ não/sự tái tưới máu (I/R), thiếu máu cục bộ gây tổn thương CNS cấp tính và mạn tính,

đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim, các bệnh thoái hóa của hệ cơ xương như bệnh loãng xương, các bệnh tự miễn dịch như đa xơ cứng (MS) và bệnh đái tháo đường typ I, và các bệnh về mắt như bệnh thoái hóa võng mạc hình thành từ hiện tượng mất kiểm soát của sự chết tế bào theo chương trình.

Do ái lực của chúng đối với ERK1/2, các hợp chất theo sáng chế sẽ là hữu ích trong việc đem lại phương tiện kiểm soát quá trình truyền tín hiệu tế bào. Do đó, được tiên liệu rằng các hợp chất này có thể chứng tỏ là hữu ích trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn tăng sinh như các loại bệnh ung thư.

Do vậy, theo các phương án khác nữa (phương án từ 3.8 đến 3.13), sáng chế đề xuất:

3.8 Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 để sử dụng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn tăng sinh như các loại bệnh ung thư.

3.9 Cách sử dụng hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 cho việc sản xuất dược phẩm dùng để phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn tăng sinh như các loại bệnh ung thư.

3.10 Phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn tăng sinh như các loại bệnh ung thư ở đối tượng (ví dụ, đối tượng là động vật có vú, như con người, cần đến phương pháp này), mà phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179.

3.11 Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 để sử dụng trong việc giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải các rối loạn tăng sinh như các loại bệnh ung thư.

3.12 Cách sử dụng hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 cho việc sản xuất dược phẩm dùng cho việc giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải các rối loạn tăng sinh như các loại bệnh ung thư.

3.13 Phương pháp giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải các rối loạn tăng sinh như các loại bệnh ung thư ở đối tượng (ví dụ, đối tượng là động vật có vú, như con người, cần đến phương pháp này), mà phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này

dùng một lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179.

Các ví dụ về bệnh ung thư (và các loại tương đương lành tính của chúng) mà có thể được điều trị (hoặc được ức chế) theo các phương án từ 3.8 đến 3.13 trên đây bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các khối u có nguồn gốc biểu mô (u tuyến và ung thư biểu mô thuộc các loại khác nhau bao gồm cả ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp và các bệnh ung thư biểu mô khác) như ung thư biểu mô của bàng quang và đường tiết niệu, vú, đường ruột-dạ dày (bao gồm cả thực quản, dạ dày (thuộc dạ dày), ruột non, kết tràng, trực tràng và hậu môn), gan (ung thư biểu mô tế bào gan), túi mật và hệ thống mật, tụy ngoại tiết, thận, phổi (ví dụ, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ, ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ, ung thư biểu mô phế quản-phế nang và u trung biểu mô), đầu và cổ (ví dụ, các bệnh ung thư về lưỡi, khoang miệng, thanh quản, hầu, mũi hầu, amidan, tuyến nước bọt, khoang mũi và các xoang cạnh mũi), buồng trứng, ống dẫn trứng, màng bụng, âm đạo, âm hộ, dương vật, cổ tử cung, cơ trơn giữa của tử cung, nội mạc tử cung, tuyến giáp (ví dụ, ung thư biểu mô thể nang tuyến giáp), tuyến thượng thận, tuyến tiền liệt, da và bộ phận phụ của tử cung (ví dụ, u hắc sắc tố, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào vảy, u quá sản biểu mô sừng, vết chàm loạn sản); các bệnh ác tính về huyết học (tức là bệnh bạch cầu, u bạch huyết) và các rối loạn huyết học tiền ác tính và các rối loạn của dạng ác tính ở đường ranh giới bao gồm cả các bệnh ác tính về huyết học và các tình trạng có liên quan của dòng dõi dạng bạch huyết (ví dụ, bệnh bạch cầu bạch huyết bào cấp tính [ALL], bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính [CLL], các bệnh u bạch huyết tế bào B như u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa [DLBCL], u bạch huyết thể nang, u bạch huyết Burkitt, u bạch huyết tế bào áo nang, u bạch huyết tế bào T và các bệnh bạch cầu, u bạch huyết tế bào tiêu diệt tự nhiên [natural killer-NK], u bạch huyết Hodgkin, bệnh bạch cầu tế bào tua, tăng sinh bất thường globulin miễn dịch đơn dòng có ý nghĩa chưa xác định, u tương bào, đa u tủy, và các rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép), và các bệnh ác tính về huyết học và các tình trạng có liên quan của dòng dõi dạng tủy (ví dụ, bệnh bạch cầu phát sinh từ tủy xương cấp tính [AML], bệnh bạch cầu phát sinh từ tủy xương mạn tính [CML], bệnh bạch cầu tủy bào-bạch cầu đơn nhân to mạn tính [CMML], hội chứng tăng bạch cầu ưa eosin, các rối loạn tăng sinh tủy như bệnh đa hồng cầu, bệnh tăng tiểu cầu thiết yếu và xơ tủy nguyên phát, hội chứng tăng sinh tủy, hội chứng loạn sản tủy, và bệnh

bạch cầu dạng tiền tủy bào); các khối u có nguồn gốc trung mô, ví dụ, ung thư mô trung bì của mềm mô, xương hoặc sụn như ung thư mô trung bì xương, ung thư mô trung bì xơ, ung thư mô trung bì sụn, ung thư mô trung bì cơ vân, ung thư mô trung bì cơ trơn, ung thư mô trung bì mỡ, ung thư mô trung bì mạch, ung thư mô trung bì Kaposi, ung thư mô trung bì Ewing, ung thư mô trung bì hoạt dịch, ung thư mô trung bì dạng biểu mô, các mô khối u đệm dạ dày-ruột, u mô bào lành tính và u mô bào ác tính, và ung thư mô trung bì xơ hạ bì lồi; các khối u được tạo ra từ tế bào mào thần kinh bao gồm cả các khối u tế bào hắc sắc tố (ví dụ, u hắc sắc tố ác tính hoặc u hắc sắc tố màng mạch nho), các khối u của dây thần kinh ngoại vi và dây thần kinh sọ, các khối u nguyên bào thần kinh ngoại vi (ví dụ, u nguyên bào thần kinh), các khối u của CNS phôi thai, u phó hạch; các khối u của hệ thần kinh trung ương hoặc hệ thần kinh ngoại vi (ví dụ, u tế bào hình sao, u thần kinh đệm và u nguyên bào thần kinh đệm, u màng não, u màng não thất, khối u tuyến tùng và u tế bào Schwann); các khối u nội tiết (ví dụ, các khối u tuyến uyên, khối u tuyến thượng thận, khối u tế bào tiểu đảo, khối u tuyến cận giáp, khối u thần kinh-nội tiết và ung thư biểu mô tủy xương của tuyến giáp); các khối u bộ phận phụ của tử cung và ở mắt (ví dụ, u nguyên bào võng mạc); các khối u nguyên bào nuôi và tế bào mầm (ví dụ, u quái, u tế bào mầm tinh hoàn, u tế bào mầm buồng trứng, chửa trứng và ung thư biểu mô nhau thai); và các khối u ở phôi thai và trẻ em (ví dụ, u nguyên bào tủy, u nguyên bào thần kinh, khối u Wilms, và khối u ngoại bì thần kinh nguyên thủy); hoặc các hội chứng, bẩm sinh hoặc theo cách khác, điều này làm cho đối tượng bệnh dễ bị ảnh hưởng bởi dạng ác tính (ví dụ, Khô da sắc tố). Các ví dụ khác nữa về bệnh ung thư (và các loại tương đương lành tính của chúng) mà có thể được điều trị (hoặc được ức chế) [theo các phương án từ 3.8 đến 3.13 trên đây] bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các khối u của tinh hoàn và não (ví dụ, u dây thần kinh).

Vì vậy, trong các dược phẩm, các cách sử dụng hoặc các phương pháp theo sáng chế này dùng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bao gồm sự tăng trưởng tế bào bất thường (tức là sự tăng trưởng tế bào nhanh và/hoặc không được kiểm soát), tình trạng hoặc bệnh này bao gồm sự tăng trưởng tế bào bất thường theo một phương án là ung thư.

Theo một phương án, dạng ác tính huyết học là bệnh bạch cầu. Theo một phương án khác, dạng ác tính huyết học là u bạch huyết. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế là để sử dụng trong việc phòng bệnh hoặc điều trị bệnh bạch cầu, như bệnh bạch cầu cấp tính hoặc man tính, cụ thể là bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu

bạch huyết bào cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), hoặc bệnh bạch cầu dạng tủy mạn tính (CML). Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế là để sử dụng trong việc phòng bệnh hoặc điều trị u bạch huyết, như u bạch huyết cấp tính hoặc mạn tính, cụ thể là u bạch huyết Burkitt, u bạch huyết Hodgkin, u bạch huyết không Hodgkin hoặc u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế là để sử dụng trong việc phòng bệnh hoặc điều trị bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML) hoặc bệnh bạch cầu bạch huyết bào cấp tính (ALL). Theo một phương án, bệnh ung thư này là AML. Theo một phương án khác, bệnh ung thư này là CLL.

Nhiều bệnh đặc trưng bởi hiện tượng tạo mạch không được điều hòa và dai dẳng. Các bệnh tăng sinh mạn tính thường đi kèm hiện tượng tạo mạch sâu rộng, điều này có thể góp phần vào hoặc duy trì tình trạng tăng sinh và/hoặc tình trạng viêm, hoặc điều này dẫn đến hiện tượng phá hủy mô thông qua sự tăng sinh xâm lấn của các mạch máu. Sự tăng trưởng khối u và hiện tượng di căn đã được phát hiện thấy là phụ thuộc vào hiện tượng tạo mạch. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể là hữu ích trong việc phòng ngừa và phá vỡ quá trình khởi đầu của hiện tượng tạo mạch khối u. Cụ thể là, các hợp chất theo sáng chế có thể là hữu ích trong việc điều trị hiện tượng di căn và ung thư di căn.

Hiện tượng di căn hoặc bệnh di căn là sự lan ra của bệnh từ một cơ quan hoặc phần đến một cơ quan hoặc phần không liền kề khác. Các loại bệnh ung thư mà có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm các khối u nguyên phát (tức là các tế bào ung thư ở vị trí khởi nguồn), sự xâm lấn cục bộ (các tế bào ung thư mà thâm nhập và thâm nhiễm bao quanh các mô bình thường ở diện tích cục bộ), và các khối u di căn (hoặc thứ phát) tức là các khối u mà đã hình thành từ các tế bào ác tính mà đã lưu thông thông qua dòng máu (sự lan ra qua máu) hoặc thông qua hệ bạch huyết hoặc qua các khoang cơ thể (xuyên qua khoang cơ thể) đến các mô và trị trí khác trong cơ thể.

Theo các phương án từ 3.8 đến 3.13 trên đây, các loại bệnh ung thư cụ thể bao gồm ung thư biểu mô tế bào gan, u hắc sắc tố, ung thư thực quản, thận, kết tràng, trực tràng-kết tràng, phổi, ví dụ, u trung biểu mô hoặc ung thư biểu mô tuyến phổi, vú, bàng quang, dạ dày-ruột, buồng trứng và ung thư tuyến tiền liệt.

Theo các phương án từ 3.8 đến 3.13 trên đây, một phân nhóm bệnh ung thư khác gồm ung thư thận, u hắc sắc tố, kết tràng, phổi, vú, buồng trứng và ung thư tuyến tiền liệt.

Một phân nhóm bệnh ung thư khác gồm ung thư tụy.

Một phân nhóm bệnh ung thư khác trong các phương án từ 3.8 đến 3.13 trên đây gồm bệnh bạch cầu, như các bệnh bạch cầu cấp tính và mạn tính, bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), và bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL).

Một phân nhóm bệnh ung thư khác nữa trong các phương án từ 3.8 đến 3.13 trên đây gồm u trung biểu mô bao gồm cả u trung biểu mô màng bụng ác tính hoặc u trung biểu mô màng phổi ác tính.

Các bệnh ung thư nhất định thì kháng lại phương pháp điều trị bằng các thuốc cụ thể. Điều này có thể là do loại khối u (các bệnh ác tính biểu mô thông thường nhất vốn dĩ là kháng hóa chất trị liệu) hoặc hiện tượng kháng có thể phát sinh một cách tự phát khi mà bệnh tiến triển hoặc do việc điều trị. Ở khía cạnh này, các dạng đề cập đến u trung biểu mô bao gồm u trung biểu mô có hiện tượng kháng với chất độc topoisomeraza, các chất alkyl hóa, các chất kháng tubulin, các chất kháng folat, các hợp chất platin và liệu pháp phóng xạ, cụ thể là u trung biểu mô kháng lại xisplatin. Theo cách tương tự, các dạng đề cập đến đa u tủy bao gồm đa u tủy nhạy cảm với bortezomib hoặc đa u tủy chai lờn và các dạng đề cập đến bệnh bạch cầu phát sinh từ tủy xương mạn tính bao gồm bệnh bạch cầu phát sinh từ tủy xương mạn tính nhạy cảm với imitanib và bệnh bạch cầu phát sinh từ tủy xương mạn tính chai lờn. Ở khía cạnh này, các dạng đề cập đến ung thư tuyến tiền liệt bao gồm ung thư tuyến tiền liệt có hiện tượng kháng với liệu pháp kháng androgen, cụ thể là abiraterone hoặc enzalutamit, hoặc ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn. Các dạng đề cập đến u hắc sắc tố bao gồm u hắc sắc tố mà kháng lại phương pháp điều trị bằng chất ức chế BRAF và/hoặc chất ức chế MEK.

Các loại bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư mà nhạy cảm với quá trình ức chế ERK1 hoặc ERK2 hoặc cụ thể hơn cả là ERK1/2.

Còn dự kiến rằng các hợp chất theo sáng chế, và cụ thể là các hợp chất có độ công hiệu ức chế ERK1/2 sẽ đặc biệt hữu ích trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh ung

thư thuộc loại gắn liền với hoặc đặc trưng bởi sự có mặt của mức truyền tín hiệu Ras, BRAF và/hoặc MEK tăng.

Các mức truyền tín hiệu Ras, BRAF hoặc MEK tăng được phát hiện thấy ở nhiều loại bệnh ung thư và gắn liền với sự tiên lượng xấu. Ngoài ra, các loại bệnh ung thư có các đột biến Ras, BRAF hoặc MEK hoạt hóa cũng có thể là nhạy cảm đối với chất ức chế ERK1/2. Các mức truyền tín hiệu Ras, BRAF hoặc MEK tăng và các đột biến ở Ras, BRAF hoặc MEK có thể được nhận diện bằng các kỹ thuật được tóm lược trong bản mô tả này. Dù một loại bệnh ung thư cụ thể có phải là bệnh mà nhạy cảm với sự ức chế ERK1/2 hay không thì cũng có thể được xác định bằng phương pháp như được nêu ra ở mục có đầu đề là "Các phương pháp chẩn đoán".

Một phân nhóm bệnh ung thư khác nữa trong các phương án từ 3.8 đến 3.13 trên đây gồm u hắc sắc tố NRas và AML NRas.

Một phân nhóm bệnh ung thư khác trong các phương án từ 3.8 đến 3.13 gồm ung thư phổi KRas, ung thư tụy KRas và ung thư kết tràng-trực tràng (CRC) KRas.

Một phân nhóm bệnh ung thư khác gồm ung thư kết tràng-trực tràng (CRC) BRAF, ung thư phổi BRAF và u hắc sắc tố BRAF.

Theo các phương án khác nữa (các phương án từ 3.14 đến 3.19), sáng chế đề xuất:

3.14 Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 để sử dụng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng có Ras đột biến, BRAF đột biến hoặc MEK đột biến.

3.15 Cách sử dụng hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 cho việc sản xuất dược phẩm dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng có Ras đột biến, BRAF đột biến hoặc MEK đột biến.

3.16 Phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng có Ras đột biến, BRAF đột biến hoặc MEK đột biến ở đối tượng (ví dụ, đối tượng là động vật có vú, như con người, cần đến phương pháp này), mà phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179.

3.17 Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 để sử dụng trong việc giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải bệnh hoặc tình trạng có Ras đột biến, BRAF đột biến hoặc MEK đột biến.

3.18 Cách sử dụng hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 cho việc sản xuất dược phẩm dùng cho việc giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải bệnh hoặc tình trạng có Ras đột biến, BRAF đột biến hoặc MEK đột biến.

3.19 Phương pháp giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải bệnh hoặc tình trạng có Ras đột biến, BRAF đột biến hoặc MEK đột biến ở đối tượng (ví dụ, đối tượng là động vật có vú, như con người, cần đến phương pháp này), mà phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179.

3.19A Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 để sử dụng trong việc điều trị (hoặc làm giảm về tỷ lệ mắc phải) bệnh ung thư được chọn lựa từ u hắc sắc tố NRas và AML NRas.

3.19B Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 để sử dụng trong việc điều trị (hoặc làm giảm về tỷ lệ mắc phải) bệnh ung thư được chọn lựa từ ung thư phổi KRas, ung thư tụy KRas và ung thư kết tràng-trực tràng (CRC) KRas.

3.19C Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 để sử dụng trong việc điều trị (hoặc làm giảm về tỷ lệ mắc phải) bệnh ung thư được chọn lựa từ ung thư kết tràng-trực tràng (CRC) BRAF, ung thư phổi BRAF và u hắc sắc tố BRAF.

3.19D Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 để sử dụng trong việc điều trị (hoặc làm giảm về tỷ lệ mắc phải) bệnh ung thư là u hắc sắc tố BRAF.

3.19E Cách sử dụng hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 cho việc sản xuất dược phẩm dùng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 3.19A đến 3.19D.

3.19F Phương pháp điều trị (hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải) bệnh ung thư như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 3.19A đến 3.19D ở đối tượng (ví dụ, đối tượng là động vật có vú như con người), mà phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179.

Theo các phương án khác nữa (các phương án từ 3.20 đến 3.25), sáng chế đề xuất:

3.20 Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng như được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể là ung thư.

3.21 Cách sử dụng hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 cho việc sản xuất dược phẩm dùng cho việc điều trị bệnh hoặc tình trạng như được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể là ung thư.

3.22 Phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng như được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể là ung thư, ở đối tượng (ví dụ, đối tượng là động vật có vú, như con người, cần đến phương pháp này), mà phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179.

3.33 Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 để sử dụng trong việc giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải bệnh hoặc tình trạng như được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể là ung thư.

3.34 Cách sử dụng hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 cho việc sản xuất dược phẩm dùng cho việc giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải bệnh hoặc tình trạng như được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể là ung thư.

3.35 Phương pháp giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải bệnh hoặc tình trạng như được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể là ung thư, ở đối tượng (ví dụ, đối tượng là động vật có vú, như con người, cần đến phương pháp này), mà phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179.

Hợp chất có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 cũng có thể là hữu ích trong việc điều trị sự tăng trưởng khối u, hiện tượng sinh bệnh, hiện tượng kháng lại liệu pháp hóa học và liệu pháp phóng xạ bằng cách làm cho các tế bào nhạy cảm với liệu pháp hóa học, và hữu ích trong vai trò là chất chống di căn.

Sự can thiệp trị liệu chống ung thư thuộc tất cả các loại nhất thiết phải làm tăng các mức căng thẳng được áp đặt đối với các tế bào khối u đích. Trong quá trình giảm nhẹ các tác dụng có hại của các mức căng thẳng như vậy, ERK1/2 liên quan trực tiếp đến việc kháng lại các tác dụng của thuốc ung thư và chế độ điều trị. Vì vậy, các chất ức chế của ERK1/2 thể hiện nhóm hóa trị liệu có tiềm năng đối với: (i) việc làm cho các tế bào ác tính nhạy cảm với thuốc chống ung thư và/hoặc phương pháp điều trị chống ung thư; (ii) việc giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải hiện tượng kháng lại thuốc chống ung thư và/hoặc phương pháp điều trị chống ung thư; (iii) đẩy lùi hiện tượng kháng lại thuốc chống ung thư và/hoặc phương pháp điều trị chống ung thư; (iv) tăng cường hoạt tính của thuốc chống ung thư và/hoặc phương pháp điều trị chống ung thư; (v) trì hoãn hoặc phòng ngừa sự khởi phát của hiện tượng kháng lại thuốc chống ung thư và/hoặc phương pháp điều trị chống ung thư.

Do sự ức chế ERK1/2 của chúng, các hợp chất này sẽ là hữu ích trong việc đem lại phương tiện kiểm soát quá trình truyền tín hiệu tế bào. Do đó, cũng dự kiến rằng các hợp chất theo sáng chế có thể là hữu ích trong việc điều trị các tình trạng khác như các rối loạn viêm như viêm gan, viêm loét kết tràng, và viêm dạ dày; , các tình trạng thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, loạn dưỡng trương lực cơ, và bệnh xơ cứng cột bên teo cơ; AIDS, thiếu máu cục bộ như chứng tái phát hẹp, tổn thương não do chấn thương, tổn thương tủy sống, thiếu máu cục bộ não, tổn thương do thiếu máu cục bộ não/sự tái tưới máu (I/R), thiếu máu cục bộ gây tổn thương CNS cấp tính và mạn tính, đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim; các bệnh thoái hóa của hệ cơ xương như bệnh loãng xương; các bệnh tự miễn dịch như đa xơ cứng (MS) và bệnh đái tháo đường typ I, và các bệnh về mắt như bệnh thoái hóa võng mạc.

Ái lực của các hợp chất theo sáng chế trong vai trò là các chất ức chế của ERK1/2 có thể được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm sinh học và thử nghiệm vật lý sinh học được nêu ra trong các ví dụ trong bản mô tả này và mức ức chế được biểu hiện bởi hợp

chất đã cho có thể được xác định về phương diện trị số IC_{50}. Các hợp chất cụ thể theo sáng chế này là các hợp chất có trị số IC_{50} nhỏ hơn 1μM, cụ thể hơn là nhỏ hơn 0,1μM.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế (phương án 3.36), tình trạng hoặc bệnh như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 3.2 đến 3.35 là bệnh mà do ERK1/2 làm trung gian, và hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 là chất ức chế của ERK1/2 có IC_{50} nhỏ hơn 10μM trong ít nhất một thử nghiệm (ví dụ, thử nghiệm hoạt tính enzym) chống lại ERK1 hoặc ERK2. Tình trạng hoặc bệnh mà do ERK1/2 làm trung gian có thể là, ví dụ, bệnh ung thư mà đặc trưng bởi đột biến của Ras, BRAF hoặc MEK.

Các phương pháp chẩn đoán

Trước khi cho dùng hợp chất có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng, đối tượng (ví dụ, đối tượng bệnh) có thể được sàng lọc để xác định xem liệu bệnh hoặc tình trạng mà đối tượng bệnh đang mắc hoặc có thể đang mắc có phải là bệnh mà thường dễ bị ảnh hưởng bởi phương pháp điều trị bằng hợp chất thể hiện sự ức chế ERK1/2 hay không. Thuật ngữ 'đối tượng bệnh' bao gồm đối tượng bệnh là người và đối tượng bệnh thú y.

Ví dụ, mẫu sinh học được lấy từ đối tượng bệnh có thể được phân tích để xác định xem liệu tình trạng hoặc bệnh, như ung thư, mà đối tượng bệnh đang mắc hoặc có thể đang mắc là bệnh mà đặc trưng bởi sự bất thường gen hoặc sự biểu hiện protein bất thường mà dẫn đến hiện tượng điều hòa tăng của các mức truyền tín hiệu ERK1/2 hoặc dẫn đến quá trình làm cho một con đường nào đó nhạy cảm với chức năng ERK1/2 bình thường hoặc đến hiện tượng điều hòa tăng của con đường sinh hóa học phía cuối nguồn của quá trình hoạt hóa ERK1/2.

Các ví dụ về các dạng bất thường như vậy mà đem lại quá trình hoạt hóa hoặc làm cho con đường ERK1/2 nhạy cảm, bao gồm các đột biến hoạt hóa ở dạng đồng đẳng Ras như KRAS hoặc ở BRAF, như được bàn luận ở mục Tình trạng kỹ thuật của sáng chế.

Các đột biến của Ras đã được phát hiện ở các dòng tế bào và các khối u nguyên phát bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở u hắc sắc tố, ung thư kết tràng-trực tràng, ung thư phổi không tế bào nhỏ, và các loại bệnh ung thư của tụy, tuyến tiền liệt, tuyến giáp, đường tiết niệu và đường hô hấp trên (Cancer Res. 2012; 72: 2457–2467).

Thuật ngữ điều hòa tăng bao gồm hiện tượng biểu hiện tăng hoặc hiện tượng biểu hiện quá mức, bao gồm cả hiện tượng khuếch đại gen (tức là nhiều bản sao gen), sai lạc di truyền học tế bào và mức biểu hiện tăng bởi tác dụng phiên mã, hoặc mức truyền tín hiệu tăng thông qua quá trình hoạt hóa ERK1/2. Vì vậy, đối tượng bệnh có thể được làm xét nghiệm chẩn đoán để phát hiện dấu ấn đặc trưng về hiện tượng điều hòa tăng của ERK1/2. Thuật ngữ sự chẩn đoán bao gồm việc sàng lọc. Nói là dấu ấn, chúng tôi lấy vào các dấu ấn gen bao gồm cả, ví dụ, việc đo thành phần ADN để nhận diện sự có mặt của các đột biến của Ras (ví dụ, KRAS) hoặc BRAF. Thuật ngữ dấu ấn còn bao gồm các dấu ấn mà đặc trưng về hiện tượng điều hòa tăng của ERK1/2, bao gồm cả mức protein, tình trạng protein và mức ARN thông tin của các protein được đề cập trên đây. Mức khuếch đại gen bao gồm nhiều hơn 7 bản sao, cũng như mức tăng thêm là từ 2 đến 7 bản sao.

Các thử nghiệm chẩn đoán dùng để phát hiện các đột biến KRAS và BRAF được mô tả trong tài liệu: de Castro et al. Br. J. Cancer. 2012 Jul 10;107(2):345-51. doi: 10,1038/bjc.2012,259. Epub 2012 Jun 19, "A comparison of three methods for detecting KRAS mutations in formalin-fixed colorectal cancer specimens."; và Gonzalez et al., Br J Dermatol. 2013, Apr;168(4): 700-7. doi: 10.1111/bjd.12248, "BRAF mutation testing algorithm for vemurafenib treatment in melanoma: recommendations from an expert panel" và các phần tham chiếu được trích dẫn trong đó.

Một số xét nghiệm chẩn đoán về các đột biến BRAF đã được phê duyệt bởi FDA và các chi tiết của các thử nghiệm này có thể được phát hiện thấy trên trang web của FDA. Các ví dụ về các xét nghiệm chẩn đoán như vậy là thử nghiệm cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, một thử nghiệm đi kèm của sản phẩm vemurafenib của Roche, và thử nghiệm THxID BRAF, một thử nghiệm đi kèm của sản phẩm Tafinlar (dabrafenib) và sản phẩm Mekinist (trametinib).

Các xét nghiệm chẩn đoán và các phương pháp sàng lọc thường được thực hiện trên mẫu sinh học (tức là mô cơ thể hoặc dịch cơ thể) được chọn lựa từ các mẫu sinh thiết khối u, các mẫu máu (phân lập và làm giàu các tế bào khối u rơi rụng), dịch não-tủy, huyết tương, huyết thanh, nước bọt, các phần sinh thiết phân, đờm, phép phân tích nhiễm sắc thể, dịch màng phổi, dịch màng bụng, phết niêm mạc má khoang miệng, sinh thiết da hoặc nước tiểu.

Các phương pháp nhận diện và phân tích sai lạc di truyền học tế bào, mức khuếch đại gen, các đột biến và hiện tượng điều hòa tăng của các protein thì chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Việc thực hiện thử nghiệm lâm sàng đối với hầu hết các biến thể gen có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp tiêu chuẩn như phản ứng chuỗi polymeraza (PCR) đặc hiệu alen, phản ứng chuỗi polymeraza enzym phiên mã ngược (RT-PCR), phép phân tích trình tự ADN bằng các phương pháp giải trình tự thế hệ tiếp theo hoặc giải trình Sanger thông thường, phương pháp giải trình tự Sanger dựa trên dideoxy, giải trình tự tổng hợp dựa trên pyrophosphat, khuếch đại mẫu dò phụ thuộc vào hiện tượng đa nối (MLPA), hoặc ARMS PCR. Việc thực hiện thử nghiệm lâm sàng về số bản sao gen và các dạng thay đổi gen cấu trúc có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp tiêu chuẩn như giải trình tự ARN (RNazaq), các thử nghiệm nCounter ARN trạng thái gần của quá trình lai của Nanostring, hoặc phương pháp lai in-situ như phương pháp lai in situ huỳnh quang (FISH). Các công nghệ giải trình tự thế hệ tiếp theo (NGS) mới hơn, như giải trình tự song song theo kiểu hàng loạt cho phép giải trình tự toàn bộ exome hoặc giải trình tự toàn bộ hệ gen.

Trong việc sàng lọc bằng RT-PCR, mức của ARN thông tin trong khối u được đánh giá bằng cách tạo ra bản sao ADN bổ trợ của ARN thông tin sau đó là quá trình khuếch đại ADN bổ trợ bằng PCR. Các phương pháp khuếch đại PCR, việc chọn lựa các đoạn mồi, và điều kiện cho quá trình khuếch đại, thì chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết. Các thao tác axit nucleic và PCR được thực hiện bằng các phương pháp tiêu chuẩn, như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc., hoặc Innis, M.A. et al., eds. (1990) PCR Protocols: a guide to methods and applications, Academic Press, San Diego. Các phản ứng và các thao tác liên quan đến các kỹ thuật axit nucleic cũng được mô tả trong tài liệu: Sambrook et al., (2001), xuất bản lần thứ ba, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Theo cách khác, kit có bán trên thị trường dùng cho RT-PCR (ví dụ, Roche Molecular Biochemicals) có thể được sử dụng, hoặc hệ phương pháp như được nêu ra trong các patent Mỹ 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, và 6,218,529 và được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Một ví dụ về kỹ thuật lai in-situ dùng để đánh giá mức biểu hiện ARN thông tin là phương pháp lai in-situ huỳnh quang (FISH) (xem Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649).

Nhìn chung, phương pháp lai in situ bao gồm các bước chính sau đây: (1) cố định mô cần được phân tích; (2) xử lý trước khi lai mẫu để làm tăng khả năng tiếp cận được của axit nucleic đích, và để làm giảm khả năng liên kết không đặc hiệu; (3) lai hỗn hợp gồm các axit nucleic với axit nucleic trong cấu trúc sinh học hoặc mô; (4) rửa sau khi lai để loại bỏ các đoạn axit nucleic không được liên kết trong quá trình lai, và (5) phát hiện các đoạn axit nucleic được lai. Các mẫu dò được sử dụng trong các ứng dụng như vậy thường được đánh dấu, ví dụ, bằng chất đồng vị phóng xạ hoặc chất chỉ thị huỳnh quang. Các mẫu dò cụ thể thì đủ dài, ví dụ, từ khoảng chừng 50, 100, hoặc 200 nucleotit đến khoảng chừng 1000 nucleotit hoặc hơn, để giúp lai đặc hiệu được với (các) axit nucleic đích trong các điều kiện nghiêm ngặt. Các phương pháp tiêu chuẩn dùng để thực hiện FISH được mô tả trong tài liệu: Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S. Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.

Các phương pháp dùng cho việc định hình biểu hiện gen được mô tả bằng tài liệu: (DePrimo et al. (2003), BMC Cancer, 3:3). Nói một cách vắn gọn, quy trình này là như sau: ADN bổ trợ có dải kép được tổng hợp từ ARN tổng bằng cách sử dụng oligome (dT)24 cho việc tạo mồi cho quá trình tổng hợp ADN bổ trợ dải thứ nhất, ví dụ, từ ARN thông tin được polyadenyl hóa, sau đó là quá trình tổng hợp ADN bổ trợ dải thứ hai bằng các đoạn mồi hexame ngẫu nhiên. ADN bổ trợ có dải kép được sử dụng làm khuôn mẫu cho quá trình phiên mã in vitro ARN bổ trợ bằng cách sử dụng ribonucleotit được biotin hóa. ARN bổ trợ được phân đoạn về mặt hóa học theo các quy trình được mô tả bằng tài liệu: Affymetrix (Santa Clara, CA, Mỹ), và sau đó, được lai qua đêm trên các mảng hệ gen của người hoặc với các mẫu dò oligonucleotit đặc hiệu gen trên các mảng hệ gen của người. Theo cách khác, các mảng đa hình nucleotit đơn (SNP), loại vi mảng ADN, có thể được sử dụng để phát hiện các hiện tượng đa hình trong quần thể.

Theo cách khác, các sản phẩm protein được biểu hiện từ các ARN thông tin có thể được thử nghiệm bằng phương pháp hóa mô miễn dịch hoặc huỳnh quang miễn dịch của các mẫu khối u, thử nghiệm miễn dịch pha rắn bằng các đĩa vi chuẩn độ, thấm tách phương Tây, quá trình điện di mao quản, quá trình điện di gel polyacrylamit-SDS không gian 2 chiều, ELISA, phương pháp đếm tế bào theo dòng chảy và các phương pháp khác

đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này dùng để phát hiện các protein đặc hiệu. Các phương pháp phát hiện thường bao gồm cách sử dụng các kháng thể đặc hiệu với vị trí. Chuyên gia sẽ công nhận rằng tất cả các kỹ thuật đã biết như vậy dùng để phát hiện hiện tượng điều hòa tăng của ERK1/2, phát hiện các thể đột biến hoặc các biến thể ERK1/2, hoặc phát hiện mức khuếch đại 11q22 có thể là có thể áp dụng được trong trường hợp này.

Các mức bất thường của các protein như ERK1/2 có thể được đo bằng cách sử dụng các thử nghiệm protein tiêu chuẩn, ví dụ, những thử nghiệm được mô tả trong bản mô tả này. Các mức tăng hoặc hiện tượng biểu hiện quá mức cũng có thể được phát hiện trong mẫu mô, ví dụ, mô khối u bằng cách đo mức protein bằng một thử nghiệm như thử nghiệm từ Chemicon International. Protein đang được quan tâm thường được kết tủa miễn dịch từ sản phẩm phân giải mẫu và các mức của nó được đo. Các phương pháp thử nghiệm còn bao gồm cách sử dụng các chất đánh dấu.

Hiện tượng biểu hiện quá mức ERK có thể được đo bằng sinh thiết khối u. Các phương pháp dùng để đánh giá các dạng thay đổi bản sao gen bao gồm các kỹ thuật thường được sử dụng trong các phòng thí nghiệm di truyền học tế bào như MLPA (Khuếch đại mẫu dò phụ thuộc vào hiện tượng đa nối), phương pháp PCR đa mồi phát hiện số bản sao bất thường, hoặc các kỹ thuật PCR khác mà có thể phát hiện hiện tượng khuếch đại gen, dạng tăng thêm và dạng xóa bỏ.

Các thử nghiệm ngoài chức năng cũng có thể được sử dụng khi thích hợp, ví dụ, đo các tế bào bệnh bạch cầu lưu thông ở đối tượng bệnh ung thư, để đánh giá đáp ứng đối với thử thách bằng chất ức chế.

Do đó, tất cả các kỹ thuật này cũng có thể được sử dụng để nhận diện các khối u đặc biệt thích hợp cho phương pháp điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế.

Do vậy, theo các phương án khác nữa (các phương án từ 4.1 đến 4.9), sáng chế đề xuất:

4.1 Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 để sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng bệnh (hoặc để sử dụng trong việc giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải) một tình trạng hoặc bệnh nào đó ở đối tượng bệnh mà đã được sàng lọc và đã được xác định là mắc, hoặc có nguy cơ mắc, bệnh

hoặc tình trạng mà thường là dễ bị ảnh hưởng bởi phương pháp điều trị bằng hợp chất thể hiện sự ức chế ERK1/2 (tức là chất ức chế ERK1/2).

4.2 Cách sử dụng hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 cho việc sản xuất dược phẩm dùng để điều trị hoặc phòng bệnh (để sử dụng trong việc giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải) một tình trạng hoặc bệnh nào đó ở đối tượng bệnh mà đã được sàng lọc và đã được xác định là mắc, hoặc có nguy cơ mắc, bệnh hoặc tình trạng mà thường là dễ bị ảnh hưởng bởi phương pháp điều trị bằng hợp chất thể hiện sự ức chế ERK1/2 (tức là chất ức chế ERK1/2).

4.3 Phương pháp dùng để điều trị hoặc phòng bệnh (để sử dụng trong việc giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải) một tình trạng hoặc bệnh nào đó ở đối tượng bệnh mà đã được sàng lọc và đã được xác định là mắc, hoặc có nguy cơ mắc, bệnh hoặc tình trạng mà thường là dễ bị ảnh hưởng bởi phương pháp điều trị bằng hợp chất thể hiện sự ức chế ERK1/2 (tức là chất ức chế ERK1/2), mà phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng một lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179.

Một khía cạnh khác của sáng chế bao gồm hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc phòng bệnh hoặc điều trị bệnh ung thư ở đối tượng bệnh được chọn lựa từ tiểu quần thể có hiện tượng biểu hiện quá mức hoặc một đột biến hoạt hóa trong con đường truyền tín hiệu ERK1/2 (ví dụ, Ras, BRAF hoặc MEK). Do vậy, theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất:

4.4 Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 để sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng bệnh (hoặc để sử dụng trong việc giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải) ung thư ở đối tượng bệnh được chọn lựa từ tiểu quần thể có hiện tượng biểu hiện quá mức hoặc một đột biến hoạt hóa trong con đường truyền tín hiệu ERK1/2, ví dụ, Ras (ví dụ KRAS), BRAF hoặc MEK.

4.5 Cách sử dụng hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 cho việc sản xuất dược phẩm dùng để điều trị hoặc phòng bệnh (để sử dụng trong việc giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải) ung thư ở đối tượng bệnh được chọn lựa từ tiểu quần thể có hiện tượng biểu hiện quá mức hoặc một đột

biến hoạt hóa trong con đường truyền tín hiệu ERK1/2 Ras (ví dụ, KRAS), BRAF hoặc MEK.

4.6 Phương pháp dùng để điều trị hoặc phòng bệnh (để sử dụng trong việc giảm bớt hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải) ung thư ở đối tượng bệnh được chọn lựa từ tiểu quần thể có hiện tượng biểu hiện quá mức hoặc một đột biến hoạt hóa trong con đường truyền tín hiệu ERK1/2 Ras (ví dụ, KRAS), BRAF hoặc MEK.

4.7 Phương pháp dùng để chẩn đoán và điều trị một tình trạng hoặc bệnh nào đó do ERK1/2 làm trung gian, mà phương pháp này bao gồm (i) sàng lọc đối tượng bệnh để xác định xem liệu bệnh hoặc tình trạng mà đối tượng bệnh đang mắc hoặc có thể đang mắc là bệnh mà thường là dễ bị ảnh hưởng bởi phương pháp điều trị bằng hợp chất có ái lực đối với ERK1/2; và (ii) trường hợp có chỉ định rằng tình trạng hoặc bệnh này đối tượng bệnh dễ bị ảnh hưởng như vậy, sau đó, cho đối tượng bệnh dùng hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179.

4.8 Hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 để sử dụng trong phương pháp theo phương án 4.7.

4.9 Cách sử dụng hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 cho việc sản xuất dược phẩm để sử dụng trong phương pháp theo phương án 4.7.

Các dạng dược phẩm

Trong khi có thể cho dùng chỉ một mình hợp chất có hoạt tính, thì hợp chất này thường được trình bày ở dạng dược phẩm (ví dụ, dạng chế phẩm).

Vì vậy, theo một phương án khác nữa (phương án 5.1), sáng chế này đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 và ít nhất một tá dược dược dụng và tùy ý, chất trị liệu hoặc chất phòng bệnh khác như được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp sản xuất dược phẩm theo phương án 5.1 bao gồm việc đưa đến sự liên kết (ví dụ, trộn) ít nhất một hợp chất đã nêu, ít nhất một tá dược dược dụng đã nêu và tùy ý, chất trị liệu hoặc chất phòng bệnh khác như được mô tả trong bản mô tả này.

(Các) tá dược dược dụng có thể được chọn lựa từ, ví dụ, các chất mang (ví dụ, chất mang rắn, lỏng hoặc bán rắn), chất phụ trợ, chất pha loãng, chất làm đầy hoặc chất độn, chất tạo hạt, chất bao, chất kiểm soát quá trình giải phóng, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất đệm, chất tạo huyền phù, chất làm đặc, chất tạo hương vị, chất làm ngọt, chất làm mất mùi vị khó chịu, chất làm ổn định hoặc các tá dược bất kỳ khác thường được sử dụng trong các dược phẩm. Các ví dụ về tá dược dùng cho các loại dược phẩm khác nhau được nêu chi tiết hơn dưới đây.

Thuật ngữ "dược dụng" như được sử dụng trong bản mô tả này được dùng để chỉ các hợp chất, chất liệu, chế phẩm, và/hoặc các dạng liều lượng mà, thuộc phạm vi của phán đoán y học chuẩn xác, thích hợp để sử dụng có sự tiếp xúc với mô của đối tượng (ví dụ, đối tượng là người) mà không có độc tính quá mức, sự kích ứng, đáp ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý. Mỗi tá dược còn phải là "có thể chấp nhận được" theo nghĩa là tương hợp với các thành phần khác của dạng chế phẩm.

Các dược phẩm chứa các hợp chất có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng có thể được tạo dạng chế phẩm theo các kỹ thuật đã biết, ví dụ, xem tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, Mỹ.

Các dược phẩm này có thể ở dạng bất kỳ thích hợp cho phương thức cho dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, khu trú, trong mũi, trong phế quản, dưới lưỡi, ở mắt, ở tai, trực tràng, trong âm đạo, hoặc qua da. Trường hợp chế phẩm này được dự định cho phương thức cho dùng ngoài đường tiêu hóa, thì chúng có thể được tạo dạng chế phẩm cho phương thức cho dùng trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, dưới da hoặc cho phương thức phân phối trực tiếp vào cơ quan hoặc mô đích bằng phương pháp tiêm, tiêm truyền hoặc các phương tiện phân phối khác. Việc phân phối này có thể là bằng phương pháp tiêm nhanh, tiêm truyền thời gian ngắn hoặc tiêm truyền thời gian dài hơn và có thể là thông qua phương pháp phân phối thụ động hoặc thông qua việc sử dụng thiết bị dẫn động bơm tiêm hoặc bơm tiêm truyền thích hợp.

Các dạng dược phẩm được làm thích ứng cho phương thức cho dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch tiêm vô trùng chứa nước và dung dịch tiêm vô trùng không chứa nước mà có thể chứa chất chống oxy hóa, dung dịch đệm, chất kìm hãm vi khuẩn, đồng dung môi, chất có hoạt tính bề mặt, hỗn hợp dung môi hữu cơ, chất tạo phức hợp

xyclodextrin, chất nhũ hóa (dùng để tạo và làm ổn định dạng chế phẩm nhũ tương), các hợp phần liposom dùng để tạo liposom, các polyme có thể gel hóa được dùng để tạo gel dạng polyme, chất bảo vệ quá trình đông khô và các dạng kết hợp của các chất dùng để, trong số những điều khác, làm ổn định thành phần có hoạt tính trong dạng tan được và làm cho dạng chế phẩm này đẳng trương với máu của đối tượng tiếp nhận được dự định. Các dạng dược phẩm dùng cho phương thức cho dùng ngoài đường tiêu hóa cũng có thể có dạng là huyền phù vô trùng chứa nước và huyền phù vô trùng không chứa nước mà có thể bao gồm chất tạo huyền phù và chất làm đặc (R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Tập 21(2) 2004, trang 201-230).

Các dạng chế phẩm này có thể được trình bày trong vật chứa liều đơn vị hoặc vật chứa đa liều, ví dụ, các ống thuốc tiêm được bịt kín, lọ và bơm tiêm đóng sẵn thuốc, và có thể được tích trữ trong điều kiện được làm đông khô (được đông khô) chỉ đòi hỏi việc bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ, nước pha tiêm, ngay lập tức trước khi sử dụng. Theo một phương án, dạng chế phẩm được đề xuất ở dạng thành phần dược có hoạt tính (ví dụ, ở dạng được làm đông khô hoặc dạng được làm khô được nghiền mịn khác) trong chai dùng cho quá trình hoàn nguyên kế tiếp bằng cách sử dụng chất pha loãng thích hợp.

Dạng dược phẩm có thể được điều chế bằng cách đông khô hợp chất có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng, hoặc các phân nhóm của chúng. Quá trình đông khô được dùng để chỉ quy trình làm đông khô chế phẩm. Do đó, làm đông khô và đông khô được sử dụng trong bản mô tả này trong vai trò là từ đồng nghĩa.

Các huyền phù và dung dịch tiêm chế ngay lúc dùng có thể được điều chế từ hạt, viên nén và bột vô trùng.

Các dược phẩm theo sáng chế này dùng để tiêm ngoài đường tiêu hóa cũng có thể bao gồm chất phân tán, huyền phù, nhũ tương hoặc dung dịch chứa nước hoặc dung dịch không chứa nước vô trùng dược dụng cũng như bột vô trùng dùng cho quá trình hoàn nguyên thành các chất phân tán hoặc dung dịch tiêm vô trùng chỉ trước khi sử dụng. Các ví dụ về chất pha loãng, dung môi, chất dẫn hoặc chất mang chứa nước và chất mang không chứa nước thích hợp bao gồm nước, etanol, các polyol (như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, và các chất tương tự), carboxymetylxenluloza và các hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật (như dầu ôliu, dầu hướng dương, dầu hoa rum, hoặc dầu ngô), và các este hữu cơ tiêm như etyl oleat. Độ lỏng đúng đắn có thể được duy trì, ví

dụ, bằng cách sử dụng chất liệu bao (hoặc làm đặc) như lexitin, bằng quá trình duy trì kích cỡ hạt cần thiết trong trường hợp chất phân tán, và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

Chế phẩm theo sáng chế này có thể còn chứa chất phụ trợ như chất bảo quản, chất thấm ướt, chất nhũ hóa, và chất phân tán. Có thể đảm bảo tác dụng phòng ngừa hoạt động của vi sinh vật bằng việc lấy vào các chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, chlorobutanol, phenol, axit sorbic, và các chất tương tự. Cũng có thể là thích hợp khi lấy vào các chất để điều chỉnh trương lực như đường, natri clorua, và các chất tương tự. Có thể đem lại quá trình hấp thụ kéo dài của dạng dược phẩm tiêm bằng việc lấy vào các chất mà trì hoãn quá trình hấp thụ như nhôm monostearat và gelatin.

Theo một phương án của sáng chế (phương án 5.2), dược phẩm này là ở dạng thích hợp cho phương thức cho dùng qua tĩnh mạch, ví dụ, bằng phương pháp tiêm hoặc tiêm truyền. Đối với phương thức cho dùng trong tĩnh mạch, dung dịch này có thể được cho dùng theo liều lượng như nguyên trạng, hoặc có thể được bơm vào túi tiêm truyền (chứa tá dược dược dụng, như dung dịch muối 0,9% hoặc dextroza 5%), trước khi cho dùng.

Theo một phương án khác (phương án 5.3), dược phẩm này là ở dạng thích hợp cho phương thức cho dùng dưới da (s.c.).

Các dạng liều lượng dược phẩm thích hợp cho phương thức cho dùng qua đường miệng bao gồm viên nén (được bao hoặc không được bao), viên nang (vỏ cứng hoặc vỏ mềm), viên nén con nhộng, viên tròn, viên thuốc hình thoi, xi rô, dung dịch, bột, hạt, cồn ngọt và huyền phù, viên nén dùng dưới lưỡi, bánh thuốc hoặc miếng dán như miếng dán má trong khoang miệng.

Vì vậy, chế phẩm viên nén có thể chứa liều đơn vị của hợp chất có hoạt tính cùng với chất mang hoặc chất pha loãng trơ như đường hoặc rượu đường, ví dụ; lactoza, sucroza, sorbitol hoặc manitol; và/hoặc chất pha loãng được tạo ra không đường như natri carbonat, canxi phosphat, canxi carbonat, hoặc xenluloza hoặc dẫn xuất của chúng như xenluloza vi tinh thể (MCC), metyl xenluloza, etyl xenluloza, hydroxypropyl metyl xenluloza, và tinh bột như tinh bột ngô. Viên nén có thể còn chứa các thành phần tiêu chuẩn như vậy trong vai trò là chất kết dính và chất tạo hạt như polyvinylpyrolidon, chất gây rã (ví dụ, các polyme được liên kết ngang có thể trương nở được như

carboxymetylxenluloza được liên kết ngang), chất làm trơn (ví dụ, stearat), chất bảo quản (ví dụ, paraben), chất chống oxy hóa (ví dụ, BHT), chất đệm (ví dụ, dung dịch đệm phosphat hoặc dung dịch đệm xitrat), và các chất sủi bọt như các hỗn hợp xitrat/bicarbonat. Các tá dược như vậy là đã biết rõ và không cần phải bàn luận chi tiết ở đây.

Viên nén có thể được thiết kế để giải phóng thuốc sau khi tiếp xúc với dịch dạ dày (viên nén giải phóng ngay lập tức) hoặc để giải phóng theo phương thức có kiểm soát (viên nén giải phóng có kiểm soát) trong khoảng thời gian kéo dài hoặc với một vùng cụ thể của đường dạ dày-ruột.

Dạng chế phẩm viên nang có thể thuộc loại gelatin cứng hoặc gelatin mềm và có thể chứa hợp phần có hoạt tính ở dạng rắn, bán rắn, hoặc lỏng. Viên nang gelatin có thể được tạo ra từ gelatin động vật hoặc tổng hợp hoặc các dạng tương đương được tạo ra từ thực vật của chúng.

Các dạng liều lượng rắn (ví dụ, viên nén, viên nang v.v.) có thể được bao hoặc không được bao ngoài. Các chất bao có thể đóng vai trò là màng bảo vệ (ví dụ, polyme, sáp hoặc dầu bóng) hoặc đóng vai trò là cơ cấu dùng để kiểm soát quá trình giải phóng thuốc hoặc có thể phục vụ mục đích thẩm mỹ hoặc mục đích nhận diện. Chất bao (ví dụ, polyme loại Eudragit ™) có thể được thiết kế để giải phóng hợp phần có hoạt tính ở vị trí mong muốn trong đường dạ dày-ruột. Vì vậy, chất bao có thể được chọn lựa để suy biến trong các điều kiện độ pH nhất định trong đường ruột-dạ dày, nhờ đó giải phóng một cách chọn lọc hợp chất trong dạ dày hoặc trong hồi tràng, tá tràng, kết tràng hoặc hỗng tràng.

Thay vì, hoặc ngoài chất bao ra, thuốc này có thể được trình bày trong cơ chất rắn bao gồm chất kiểm soát quá trình giải phóng, ví dụ, chất trì hoãn quá trình giải phóng mà có thể được làm thích ứng để giải phóng hợp chất theo phương thức có kiểm soát trong đường ruột-dạ dày. Theo cách khác, thuốc này có thể được trình bày trong chất bao polyme, ví dụ, chất bao polyme polymetacrylat, mà có thể được làm thích ứng để giải phóng một cách chọn lọc hợp chất trong các điều kiện có độ axit hoặc độ kiềm khác nhau trong đường ruột-dạ dày. Theo cách khác, chất liệu cơ chất hoặc chất bao làm chậm quá trình giải phóng có thể có hình dạng là polyme có thể ăn mòn được (ví dụ, polyme rmaleic anhydrua) mà về cơ bản bị ăn mòn một cách liên tục khi mà dạng liều lượng di

chuyển thông qua đường ruột-dạ dày. Theo một lựa chọn thay thế khác, chất bao có thể được thiết kế để phân rã dưới tác động của vi sinh vật trong ruột. Là một lựa chọn thay thế khác nữa, hợp chất có hoạt tính có thể được tạo dạng chế phẩm trong hệ thống phân phối mà đem lại sự kiểm soát thẩm thấu quá trình giải phóng của hợp chất. Dạng chế phẩm giải phóng thẩm thấu và giải phóng chậm khác hoặc dạng chế phẩm giải phóng duy trì (ví dụ, dạng chế phẩm dựa trên nhựa trao đổi ion) có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết rõ đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hợp chất có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng có thể được tạo dạng chế phẩm với chất mang và được cho dùng dưới dạng hạt nano. Hạt nano làm tăng diện tích bề mặt, trợ giúp quá trình hấp thụ hợp chất, và đem lại khả năng xảy ra quá trình thâm nhập trực tiếp vào tế bào. Các hệ thống phân phối thuốc hạt nano được mô tả trong tài liệu: "Nanoparticle Technology for Drug Delivery", được biên tập bởi Ram B Gupta và Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573, được công bố ngày 13 tháng 3 năm 2006. Hạt nano dùng cho việc phân phối thuốc cũng được mô tả trong tài liệu: J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172, và trong tài liệu: Sinha et al., Mol. Cancer Ther. 01/08 (2006) *5*, 1909.

Theo phương án 5.4 của sáng chế, cụ thể là các dược phẩm này bao gồm từ xấp xỉ 1% (khối lượng/khối lượng) đến xấp xỉ 95% thành phần có hoạt tính và từ 99% (khối lượng/khối lượng) đến 5% (khối lượng/khối lượng) tá dược dược dụng hoặc dạng kết hợp của các tá dược. Cụ thể là, chế phẩm này bao gồm từ xấp xỉ 20% (khối lượng/khối lượng) đến xấp xỉ 90%,% (khối lượng/khối lượng) thành phần có hoạt tính và từ 80% (khối lượng/khối lượng) đến 10% tá dược dược dụng hoặc dạng kết hợp của các tá dược. Các dược phẩm này bao gồm từ xấp xỉ 1% đến xấp xỉ 95%, cụ thể là từ xấp xỉ 20% đến xấp xỉ 90%, thành phần có hoạt tính. Các dược phẩm theo sáng chế có thể là, ví dụ, ở dạng liều đơn vị, như ở dạng ống thuốc tiêm, lọ, viên thuốc đạn, viên bao đường, viên nén hoặc viên nang, hoặc bơm tiêm đóng sẵn thuốc.

(Các) tá dược dược dụng có thể được chọn lựa theo dạng vật lý mong muốn của dạng chế phẩm và có thể, ví dụ, được chọn lựa từ chất pha loãng (ví dụ, chất pha loãng rắn như chất làm đầy hoặc chất độn; và chất pha loãng lỏng như dung môi và đồng dung môi), chất gây rã, chất đệm, chất làm trơn, chất trợ giúp dòng chảy, chất kiểm soát quá trình giải phóng (ví dụ, sáp hoặc polyme trì hoãn hoặc làm chậm quá trình giải phóng),

chất kết dính, chất tạo hạt, sắc tố, chất dẻo hóa, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất tạo hương vị, chất làm mất mùi vị khó chịu, chất điều chỉnh trương lực và chất bao.

Chuyên gia sẽ có trình độ chuyên môn để chọn lựa các lượng thích hợp của các thành phần để sử dụng trong các dạng chế phẩm này. ví dụ, viên nén và viên nang thường chứa 0-20% chất gây rã, 0-5% chất làm trơn, 0-5% chất trợ giúp dòng chảy và/hoặc 0-99% (khối lượng/khối lượng) chất làm đầy/ hoặc chất độn (tùy thuộc vào liều lượng thuốc). Chúng còn có thể chứa 0-10% (khối lượng/khối lượng) chất kết dính polyme, 0-5% (khối lượng/khối lượng) chất chống oxy hóa, 0-5% (khối lượng/khối lượng) sắc tố. Ngoài ra, viên nén giải phóng chậm thường chứa 0-99% (khối lượng/khối lượng) polyme (tùy thuộc vào liều lượng). Chất bao màng của viên nén hoặc viên nang thường chứa 0-10% (khối lượng/khối lượng) polyme kiểm soát quá trình giải phóng (ví dụ, trì hoãn), 0-3% (khối lượng/khối lượng) sắc tố, và/hoặc 0-2% (khối lượng/khối lượng) chất dẻo hóa.

Dạng chế phẩm ngoài đường tiêu hóa thường chứa 0-20% (khối lượng/khối lượng) dung dịch đệm, 0-50% (khối lượng/khối lượng) đồng dung môi, và/hoặc 0-99% (khối lượng/khối lượng) Nước pha Tiêm (WFI) (tùy thuộc vào liều lượng và nếu được làm đông khô). Dạng chế phẩm dùng cho phương pháp tiêm kiểu kho chứa trong cơ có thể còn chứa 0-99% (khối lượng/khối lượng) dầu.

Có thể thu được các dược phẩm dùng cho phương thức cho dùng qua đường miệng bằng cách kết hợp thành phần có hoạt tính với các chất mang rắn, nếu mong muốn tạo hạt hỗn hợp thu được, và chế biến hỗn hợp này, nếu mong muốn hoặc cần thiết, sau khi bổ sung các tá dược thích hợp, vào viên nén, lõi viên bao đường hoặc viên nang. Cũng có thể đưa các thành phần này vào polyme hoặc cơ chất sáp mà cho phép các thành phần có hoạt tính khuếch tán hoặc giải phóng theo các lượng được đo.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được tạo dạng chế phẩm ở dạng chất phân tán rắn. Chất phân tán rắn là các pha phân tán thuần nhất cực kỳ mịn của hai chất rắn hoặc nhiều hơn nữa. Dung dịch rắn (hệ thống phân tán ở cấp độ phân tử), một loại chất phân tán rắn, là đã biết rõ để sử dụng trong công nghệ dược (xem (Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)) và là hữu ích trong việc làm tăng tốc độ hòa tan và làm tăng độ sinh khả dụng của thuốc tan kém trong nước.

Sáng chế còn đề xuất các dạng liều lượng rắn bao gồm dung dịch rắn được mô tả trên đây. Các dạng liều lượng rắn bao gồm viên nén, viên nang và viên nén nhai, hoặc

viên nén phân tán hoặc viên nén sủi bọt. Các tá dược đã biết có thể được trộn lẫn với dung dịch rắn để đem lại dạng liều lượng mong muốn. ví dụ, viên nang có thể chứa dung dịch rắn được trộn lẫn với (a) chất gây rã và chất làm trơn, hoặc (b) chất gây rã, chất làm trơn và chất hoạt động bề mặt. Ngoài ra, viên nang có thể chứa chất độn, như lactoza hoặc xenluloza vi tinh thể. Viên nén có thể chứa dung dịch rắn được trộn lẫn với ít nhất một chất gây rã, chất làm trơn, chất hoạt động bề mặt, chất độn và chất chảy trượt. Viên nén nhai có thể chứa dung dịch rắn được trộn lẫn với chất độn, chất làm trơn, và nếu mong muốn, chất làm ngọt phụ thêm (như chất làm ngọt nhân tạo), và các chất tạo hương vị thích hợp. Cũng có thể tạo dung dịch rắn bằng cách phun dung dịch của thuốc và polyme thích hợp lên trên bề mặt của các chất mang trơ như các viên đường ('viên đường màu'). Các viên này có thể được làm đầy kế tiếp vào viên nang hoặc được nén thành viên nén.

Các dạng dược phẩm có thể được trình bày cho đối tượng bệnh trong "gói cho đối tượng bệnh" chứa toàn bộ tiến trình điều trị trong một gói đơn lẻ, thông thường là gói dạng vỉ. Gói cho đối tượng bệnh có ưu điểm so với các dạng kê đơn truyền thống, trong đó dược sĩ chia nhỏ lượng cung cấp dược phẩm của đối tượng bệnh từ lượng cung cấp lớn, ở đối tượng bệnh luôn luôn có sự tiếp cận với tờ hướng dẫn sử dụng được chứa trong gói cho đối tượng bệnh, bình thường là mất trong các dạng kê đơn cho đối tượng bệnh. Việc lấy vào tờ hướng dẫn sử dụng đã cho thấy là cải thiện sự tuân thủ của đối tượng bệnh với các hướng dẫn của thầy thuốc.

Chế phẩm để sử dụng khu trú và phân phối qua đường mũi bao gồm thuốc mỡ, kem, thuốc xịt, miếng dán, gel, giọt chất lỏng và miếng chèn (ví dụ, miếng chèn vào mắt). Chế phẩm như vậy có thể được tạo dạng chế phẩm theo các phương pháp đã biết.

Các ví dụ về dạng chế phẩm dùng cho phương thức cho dùng ở trực tràng hoặc trong âm đạo bao gồm viên thuốc đặt âm đạo và viên thuốc đạn mà có thể, ví dụ, được tạo ra từ chất liệu sáp hoặc có thể đúc được được tạo hình chứa hợp chất có hoạt tính. Dung dịch của hợp chất có hoạt tính cũng có thể được sử dụng cho phương thức cho dùng ở trực tràng.

Chế phẩm dùng cho phương thức cho dùng bằng cách xông hít có thể có dạng là chế phẩm bột có thể xông hít được hoặc thuốc xịt bột hoặc chất lỏng, và có thể được cho dùng ở dạng tiêu chuẩn bằng cách sử dụng các thiết bị xông hít bột hoặc các thiết bị phân

phối sol khí. Các thiết bị như vậy là đã biết rõ. Đối với phương thức cho dùng bằng cách xông hít, dạng chế phẩm bột thông thường bao gồm hợp chất có hoạt tính cùng với chất pha loãng bột rắn trơ như lactoza.

Các hợp chất có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng nhìn chung sẽ được trình bày ở dạng liều đơn vị và, như vậy, sẽ thường chứa đủ hợp chất để đem lại mức hoạt tính sinh học mong muốn. ví dụ, dạng chế phẩm có thể chứa từ 1 nanogam đến 2 gam thành phần có hoạt tính, ví dụ, từ 1 nanogam đến 2 miligam thành phần có hoạt tính. Trong khoảng này, các khoảng nhỏ cụ thể của hợp chất là 0,1 miligam đến 2 gam thành phần có hoạt tính (thông thường hơn là từ 10 miligam đến 1 gam, ví dụ, 50 miligam đến 500 miligam), hoặc 1 microgam đến 20 miligam (ví dụ, 1 microgam đến 10 miligam, ví dụ 0,1 miligam đến 2 miligam thành phần có hoạt tính).

Đối với chế phẩm dùng qua đường miệng, dạng liều đơn vị có thể chứa từ 1 miligam đến 2 gam, thông thường hơn là 10 miligam đến 1 gam, ví dụ, 50 miligam đến 1 gam, ví dụ, 100 miligam đến 1 gam, hợp chất có hoạt tính.

Hợp chất có hoạt tính sẽ được đem cho đối tượng bệnh cần đến hợp chất này dùng (ví dụ, đối tượng bệnh là con người hoặc đối tượng bệnh là động vật) theo lượng đủ để đạt được tác dụng trị liệu mong muốn.

Các phương pháp điều trị

Các hợp chất có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng và các phân nhóm như được định nghĩa trong bản mô tả này có thể là hữu ích trong việc phòng bệnh hoặc điều trị một loạt tình trạng hoặc bệnh do ERK1/2 làm trung gian. Các ví dụ về các tình trạng và bệnh như vậy được nêu trên đây.

Các hợp chất này thường được đem cho đối tượng cần đến phương thức cho dùng như vậy dùng, ví dụ, đối tượng bệnh là con người hoặc đối tượng bệnh là động vật, cụ thể là con người.

Các hợp chất này thường được cho dùng theo lượng mà hữu ích về mặt trị liệu hoặc phòng bệnh và nhìn chung là không độc. Tuy nhiên, trong các tình huống nhất định (ví dụ, trong trường hợp các bệnh đe dọa đến tính mạng), các lợi ích của việc cho dùng hợp chất có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng có thể lấn át các nhược điểm của các tác dụng độc hoặc các tác dụng phụ bất kỳ, trong trường hợp này, có thể

xem là thích hợp khi cho dùng các hợp chất theo lượng mà gắn liền với một mức độ độc tính nào đó.

Các hợp chất này có thể được cho dùng trong thời gian kéo dài để duy trì các tác dụng trị liệu có lợi hoặc có thể được cho dùng trong khoảng thời gian ngắn mà thôi. Theo cách khác, chúng có thể được cho dùng theo một phương thức liên tục hoặc theo một phương thức mà đem lại quá trình cho dùng theo liều ngắt quãng (ví dụ, phương thức theo nhịp đập).

Liều dùng hằng ngày điển hình của hợp chất có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng có thể là nằm trong khoảng từ 100 picogam đến 100 miligam cho mỗi kilogram thể trọng, thông thường hơn là 5 nanogam đến 25 miligam cho mỗi kilogram của thể trọng, và thông thường hơn là 10 nanogam đến 15 miligam cho mỗi kilogram (ví dụ, 10 nanogam đến 10 miligam, và thông thường hơn là 1 microgam cho mỗi kilogram đến 20 miligam cho mỗi kilogram, ví dụ 1 microgam đến 10 miligam cho mỗi kilogram) cho mỗi kilogram thể trọng mặc dù các liều lượng cao hơn hoặc thấp hơn có thể được cho dùng khi cần thiết. Hợp chất có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng có thể được cho dùng trên cơ sở là hằng ngày hoặc trên cơ sở là lặp lại, ví dụ, 2, hoặc 3, hoặc 4, hoặc 5, hoặc 6, hoặc 7, hoặc 10 hoặc 14, hoặc 21, hoặc 28 ngày một lần.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng bằng đường miệng trong khoảng liều lượng, ví dụ, 1 đến 1500mg, 2 đến 800mg, hoặc 5 đến 500mg, ví dụ, 2 đến 200mg hoặc 10 đến 1000mg, các ví dụ cụ thể về các liều lượng bao gồm 10, 20, 50 và 80mg. Hợp chất này có thể được cho dùng một lần hoặc nhiều lần mỗi ngày để thu được tác dụng trị liệu mong muốn. Hợp chất này có thể được cho dùng một cách liên tục (tức là được dùng mỗi ngày mà không nghỉ để duy trì chế độ điều trị). Theo cách khác, hợp chất này có thể được cho dùng theo kiểu ngắt quãng (tức là được dùng một cách liên tục trong một khoảng thời gian đã cho như một tuần, sau đó, ngưng trong một khoảng thời gian như một tuần và sau đó, được dùng một cách liên tục trong một khoảng thời gian khác như một tuần v.v. xuyên suốt thời gian chế độ điều trị). Các ví dụ về chế độ điều trị liên quan đến phương thức cho dùng ngắt quãng bao gồm các chế độ trong đó phương thức cho dùng là theo các chu kỳ là một tuần điều trị, một tuần nghỉ; hoặc hai tuần điều trị, một tuần nghỉ; hoặc ba tuần điều trị, một tuần nghỉ; hoặc hai tuần điều trị, hai tuần nghỉ;

hoặc bốn tuần điều trị hai tuần nghỉ; hoặc một tuần điều trị ba tuần nghỉ - trong một hoặc nhiều chu kỳ, ví dụ, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 chu kỳ hoặc nhiều hơn nữa. Phương pháp điều trị không liên tục này cũng có thể là dựa trên số ngày hơn là nguyên một tuần. ví dụ, phương pháp điều trị này có thể bao gồm việc dùng theo liều hằng ngày trong khoảng thời gian từ 1 đến 6 ngày, không dùng theo liều trong khoảng thời gian từ 1 đến 6 ngày mà mẫu hình này lặp lại trong suốt quy trình điều trị. Số ngày (hoặc tuần) trong đó các hợp chất theo sáng chế không được cho dùng theo liều lượng không nhất thiết phải ngang bằng số ngày (hoặc tuần) trong đó các hợp chất theo sáng chế được cho dùng theo liều lượng.

Theo một lịch biểu dùng thuốc cụ thể, đối tượng bệnh sẽ được cho dùng một đợt tiêm truyền hợp chất có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng trong các khoảng thời gian là một giờ hằng ngày trong khoảng thời gian lên đến mười ngày, cụ thể là lên đến năm ngày trong một tuần, và phương pháp điều trị này được lặp lại ở một khoảng thời gian gián cách mong muốn như hai đến bốn tuần, cụ thể là ba tuần một lần.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được cho dùng bằng phương pháp tiêm truyền liên tục hoặc liều mạnh. Hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng hằng ngày đến một lần mỗi tuần, hoặc hai tuần một lần, hoặc ba tuần một lần, hoặc bốn tuần một lần trong suốt chu kỳ điều trị. Nếu được cho dùng hằng ngày trong suốt chu kỳ điều trị, thì việc dùng theo liều hằng ngày này có thể là không liên tục trong số tuần này của chu kỳ điều trị: ví dụ, được cho dùng theo liều lượng trong một tuần (hoặc một số ngày), không cho dùng theo liều trong một tuần (hoặc một số ngày, mà mẫu hình này lặp lại trong suốt chu kỳ điều trị.

Theo một lịch biểu dùng thuốc, đối tượng bệnh có thể được cho dùng một đợt tiêm truyền hợp chất có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng trong các khoảng thời gian là một giờ hằng ngày trong 5 ngày và phương pháp điều trị này được lặp lại ba tuần một lần.

Theo một lịch biểu dùng thuốc cụ thể khác, đối tượng bệnh được cho dùng một đợt tiêm truyền trong 30 phút đến 1 giờ, sau đó là các đợt tiêm truyền duy trì trong thời gian có thể thay đổi được, ví dụ, 1 đến 5 giờ, ví dụ, 3 giờ.

Theo một lịch biểu dùng thuốc cụ thể khác nữa, đối tượng bệnh được cho dùng một đợt tiêm truyền liên tục trong khoảng thời gian là 12 giờ đến 5 ngày, cụ thể là sự tiêm truyền liên tục là 24 giờ đến 72 giờ.

Tuy nhiên, cuối cùng, số lượng của hợp chất được cho dùng và loại chế phẩm được sử dụng sẽ tương xứng với bản chất của bệnh hoặc tình trạng sinh lý đang được điều trị và sẽ theo sự thận trọng của thầy thuốc.

Đã khám phá ra rằng các chất ức chế ERK1/2 có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp với các chất chống ung thư khác. ví dụ, có thể là có lợi khi kết hợp chất đối kháng mà ức chế quá trình truyền tín hiệu ERK với một chất khác mà hoạt động thông qua một điểm khác biệt trong thác tải nạp tín hiệu hoặc một cơ chế khác biệt để điều hòa sự tăng trưởng tế bào, vì vậy mà điều trị hai đặc tính trong số các đặc tính đặc trưng của sự phát triển của bệnh ung thư. Các thử nghiệm kết hợp có thể được thực hiện, ví dụ, như được mô tả trong tài liệu: Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regulat 1984;22: 27–55.

Các hợp chất như được định nghĩa trong bản mô tả này có thể được cho dùng ở dạng chất trị liệu đơn nhất hoặc chúng có thể được cho dùng ở liệu pháp kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác (hoặc các liệu pháp) dùng cho việc điều trị tình trạng bệnh cụ thể, ví dụ, bệnh tân sinh như ung thư như được định nghĩa trên đây. Đối với việc điều trị các tình trạng trên đây, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một cách thuận lợi ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều chất y dược khác, cụ thể hơn là, với các chất chống ung thư khác hoặc chất phụ trợ (các chất hỗ trợ trong liệu pháp) trong liệu pháp ung thư. Các ví dụ về các chất trị liệu hoặc phương pháp điều trị khác mà có thể được cho dùng cùng nhau (dù là một cách đồng thời hay ở các khoảng thời gian gián cách khác nhau) với các hợp chất có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở:

- Các chất ức chế topoisomeraza I
- Các chất chống chuyển hóa
- Các chất hướng đích tubulin
- Chất kết dính ADN và các chất ức chế topoisomeraza II

- Các chất alkyl hóa
- Các kháng thể đơn dòng
- Các chất kháng hormon
- Các chất ức chế quá trình tải nạp tín hiệu
- Các chất ức chế con đường ubiquitin-proteasome
- Các liệu pháp miễn dịch
- Chất điều hòa sự chết tế bào
- Các chất ức chế ADN metyl transferaza
- Xytokin và retinoit
- Các liệu pháp được hướng đích bằng chất nhiễm sắc
- Liệu pháp phóng xạ, và,
- Chất trị liệu hoặc chất phòng bệnh khác.

Các ví dụ cụ thể về chất chống ung thư hoặc chất phụ trợ (hoặc các muối của chúng), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở một hoặc nhiều chất bất kỳ trong số các chất được chọn lựa từ các nhóm (i)-(xlviii), và tùy ý nhóm (xlix) và hoặc (l), dưới đây:

(i) Các hợp chất platin, ví dụ, xisplatin (tùy ý được kết hợp với amifostin), carboplatin hoặc oxaliplatin;

(ii) Các hợp chất taxan, ví dụ, paclitaxel, các hạt được liên kết protein paclitaxel (Abraxane^{TM}), docetaxel, cabazitaxel hoặc larotaxel;

(iii) Các chất ức chế topoisomeraza I, ví dụ, các hợp chất camptothecin, ví dụ, camptothecin, irinotecan(CPT11), SN-38, hoặc topotecan;

(iv) Các chất ức chế topoisomeraza II, ví dụ, các epipodophyllotoxin chống khối u hoặc các dẫn xuất podophyllotoxin, ví dụ, etopozit, hoặc tenipozit;

(v) Các vinca alkaloit, ví dụ, vinblastin, vincristin, vincristin liposom (Onco-TCS), vinorelbin, vindesin, vinflunin hoặc vinvesir;

(vi) Các dẫn xuất nucleosit, ví dụ, 5-flouraxil (5-FU, tùy ý ở dạng kết hợp với leucovorin), gemxitabin, capexitabin, tegafur, UFT, S1, cladribin, xytarabin (Ara-C, arabinozit xytosin), fludarabin, clofarabin, hoặc nelarabin;

(vii) Các chất chống chuyển hóa, ví dụ, clofarabin, aminopterin, hoặc metotrexat, azaxitidin, xytarabin, floxuridin, pentostatin, thioguanin, thiopurin, 6-mercaptopurin, hoặc hydroxyure (hydroxycarbamit) hoặc trifluridin (tùy ý ở dạng kết hợp với tipiraxil);

(viii) Các chất alkyl hóa, như mù tạt nitơ hoặc nitrosoure, ví dụ, xyclophosphamit, chlorambucil, carmustin (BCNU), bendamustin, thiotepa, melphalan, treosulfan, lomustin (CCNU), altretamin, busulfan, dacarbazin, estramustin, fotemustin, ifosfamit (tùy ý, ở dạng kết hợp với mesna), pipobroman, procarbazin, streptozoxin, temozolomit, uraxil, mecloretamin, metylxyclohexylcloetylnitrosure, hoặc nimustin (ACNU);

(ix) Antraxyclin, các antraxendion và các thuốc có liên quan, ví dụ, daunorubixin, doxorubixin (tùy ý ở dạng kết hợp với dexrazoxan), dạng chế phẩm liposom của doxorubixin (ví dụ, Caelyx™, Myocet™, Doxil™), idarubixin, mitoxantron, epirubixin, amsacrin, hoặc valrubixin;

(x) Các epothilon, ví dụ, ixabepilon, patupilon, BMS-310705, KOS-862 và ZK-EPO, epothilon A, epothilon B, desoxyepothilon B (còn được gọi là epothilon D hoặc KOS-862), aza-epothilon B (còn được gọi là BMS-247550), aulimalit, isolaulimalit, hoặc luetherobin;

(xi) Các chất ức chế ADN metyl transferaza, ví dụ, temozolomit, azaxytidin, dexitabin hoặc guadexitabin (SGI-110);

(xii) Các chất kháng folat, ví dụ, metotrexat, pemetrexed dinatri, hoặc raltitrexed;

(xiii) Các chất kháng sinh gây độc tế bào, ví dụ, antinomyxin D, bleomyxin, mitomyxin C, dactinomyxin, carminomyxin, daunomyxin, levamisol, plicamyxin, hoặc mithramyxin;

(xiv) Các chất kết dính tubulin, ví dụ, combrestatin, colchixin hoặc nocodazol;

(xv) Các chất ức chế quá trình tải nạp tín hiệu như các chất ức chế Kinaza, ví dụ, các chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza (ví dụ, các chất ức chế EGFR (thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô), các chất ức chế VEGFR (thụ thể yếu tố tăng trưởng nội màng mạch), các chất ức chế PDGFR (thụ thể yếu tố tăng trưởng được tạo ra từ tiểu cầu), các chất ức chế Axl, MTKI (các chất ức chế kinaza đa hướng đích), các chất ức chế Raf, các chất ức chế ROCK, các chất ức chế mTOR, các chất ức chế MEK hoặc các chất ức chế PI3K), ví dụ, imatinib mesylat, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, dovotinib, axitinib, nilotinib, vandetanib, vatalinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, , temsirolimus, everolimus (RAD 001), vemurafenib (PLX4032 hoặc RG7204), dabrafenib, encorafenib, selumetinib (AZD6244), trametinib (GSK121120212), dactolisib (BEZ235), buparlisib (BKM-120; NVP-BKM-120), BYL719, copanlisib (BAY-80-6946), ZSTK-474, CUDC-907, apitolisib (GDC-0980; RG-7422), pictilisib (pictrelisib, GDC-0941, RG-7321), GDC-0032, GDC-0068, GSK-2636771, idelalisib (trước đây là CAL-101, GS 1101, GS-1101), MLN1117 (INK1117), MLN0128 (INK128), IPI-145 (INK1197), LY-3023414, ipatasertib, afuresertib, MK-2206, MK-8156, LY-3023414, LY294002, SF1126 hoặc PI-103, sonolisib (PX-866), hoặc AT13148.

(xvi) Các chất ức chế Kinaza Aurora, ví dụ, AT9283, barasertib (AZD1152), TAK-901, MK0457 (VX680), cenisertib (R-763), danusertib (PHA-739358), alisertib (MLN-8237), hoặc MP-470;

(xvii) Các chất ức chế CDK, ví dụ, AT7519, roscovitin, seliciclib, alvocidib (flavopiridol), dinaciclib (SCH-727965), 7-hydroxy-staurosporin (UCN-01), JNJ-7706621, BMS-387032 (còn được gọi là SNS-032), PHA533533, ZK-304709, hoặc AZD-5438 và bao gồm cả các chất ức chế CDK4 như palbociclib (PD332991) và ribociclib (LEE-011);

(xviii) Các chất ức chế PKA/B và các chất ức chế con đường PKB (akt), ví dụ, AT13148, AZ-5363, Semaphore, SF1126 và các chất ức chế mTOR như các chất tương tự rapamyxin, AP23841 và AP23573, các chất ức chế calmodulin (các chất ức chế chuyển đoạn miền đầu nĩa), API-2/TCN (trixiribin), RX-0201, enzastaurin HCl (LY317615), NL-71-101, SR-13668, PX-316, hoặc KRX-0401 (perifosin/ NSC 639966);

(xix) Các chất ức chế Hsp90, ví dụ, onalespib (AT13387), herbimyxin, geldanamyxin (GA), 17-alylamino-17-desmetoxygeldanamyxin (17-AAG), ví dụ, NSC-

330507, Kos-953 và CNF-1010, 17-dimetylaminoethylamino-17-demetoxygeldanamyxin hydroclorua (17-DMAG), ví dụ, NSC-707545 và Kos-1022, NVP-AUY922 (VER-52296), NVP-BEP800, CNF-2024 (BIIB-021, một purin dùng qua đường miệng), ganetespib (STA-9090), SNX-5422 (SC-102112), hoặc IPI-504 hoặc TAS-116;

(xx) Các kháng thể đơn dòng (không được tiếp hợp hoặc được tiếp hợp vào chất đồng vị phóng xạ, độc tố hoặc các chất khác), các dẫn xuất kháng thể và các chất có liên quan, như các kháng thể kháng CD, kháng VEGFR, kháng HER2 hoặc kháng thể kháng EGFR, ví dụ, rituximab (CD20), ofatumumab (CD20), ibritumomab tiuxetan (CD20), GA101 (CD20), tositumomab (CD20), epratuzumab (CD22), lintuzumab (CD33), gemtuzumab ozogamixin (CD33), alemtuzumab (CD52), galiximab (CD80), trastuzumab (kháng thể HER2), pertuzumab (HER2), trastuzumab-DM1 (HER2), ertumaxomab (HER2 và CD3), cetuximab (EGFR), panitumumab (EGFR), necitumumab (EGFR), nimotuzumab (EGFR), bevacizumab (VEGF), catumaxumab (EpCAM và CD3), abagovomab (CA125), farletuzumab (thụ thể folat), elotuzumab (CS1), denosumab (phối tử RANK), figitumumab (IGF1R), CP751,871 (IGF1R), mapatumumab (thụ thể TRAIL), metMAB (met), mitumomab (ganglioside GD3), naptumomab estafenatox (5T4), hoặc siltuximab (IL6) hoặc các chất điều biến miễn dịch như các kháng thể phong bế CTLA-4 và/hoặc các kháng thể chống lại PD-1 và PD-L1 và/hoặc PD-L2, ví dụ, ipilimumab (CTLA4), MK-3475 (pembrolizumab, trước đây là lambrolizumab, kháng thể kháng PD-1), nivolumab (kháng thể kháng PD-1), BMS-936559 (kháng thể kháng PD-L1), MPDL320A, AMP-514 hoặc MEDI4736 (kháng thể kháng PD-L1), hoặc tremelimumab (trước đây là ticilimumab, CP-675,206, kháng thể kháng CTLA-4);

(xxi) Các chất đối kháng thụ thể estrogen hoặc các chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERM) hoặc các chất ức chế quá trình tổng hợp estrogen, ví dụ, tamoxifen, fulvestrant, toremifen, droloxifen, faslodex, hoặc raloxifen;

(xxii) Các chất ức chế aromataza và các thuốc có liên quan, như exemestan, anastrozol, letrazol, testolacton aminoglutethimide, mitotane hoặc vorozol;

(xxiii) Các chất kháng androgen (tức là các chất đối kháng thụ thể androgen) và các chất có liên quan, ví dụ, bicalutamit, nilutamit, flutamit, cyproterone, hoặc ketoconazol;

(xxiv) Các hormon và các chất tương tự của chúng như medroxyprogesteron, diethylstilbestrol (còn được gọi là diethylstilboestrol) hoặc octreotide;

(xxv) Các steroit, ví dụ, dromostanolone propionat, megestrol axetat, nandrolone (decanoat, phenpropionat), fluoxymestrone hoặc gossypol,

(xxvi) Chất ức chế cytochrome steroit P450 17alpha-hydroxylaza-17,20-lyaza (CYP17), ví dụ, abiraterone;

(xxvii) Các chất đối kháng hoặc các chất chủ vận hormon giải phóng kích thích tố sinh dục (GnRA), ví dụ, abarelix, goserelin axetat, histrelin axetat, leuprolide axetat, triptorelin, buserelin, hoặc deslorelin;

(xxviii) Các glucocorticoit, ví dụ, prednison, prednisolon, dexametason;

(xxix) Các chất biệt hóa, như retinoit, rexinoit, vitamin D hoặc axit retinoic và các chất phong bế quá trình chuyển hóa axit retinoic (RAMBA), ví dụ, accutane, alitretinoin, bexarotene, hoặc tretinoin;

(xxx) Các chất ức chế farnesyltransferaza, ví dụ, tipifarnib;

(xxxi) Các liệu pháp được hướng đích bằng chất nhiễm sắc như các chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC), ví dụ, natri butyrat, axit suberoylanilide hydroxamit (SAHA), depsipeptit (FR 901228), dacinostat (NVP-LAQ824), R306465/ JNJ-16241199, JNJ-26481585, trichostatin A, vorinostat, chlamydocin, A-173, JNJ-MGCD-0103, PXD-101, hoặc apicidin;

(xxxii) Các thuốc hướng đích con đường ubiquitin-proteasome bao gồm cả các chất ức chế proteasome, ví dụ, bortezomib, carfilzomib, CEP-18770, MLN-9708, hoặc ONX-0912; các chất ức chế NEDD8; chất đối kháng HDM2 và deubiquitinaza (DUB);

(xxxiii) Các thuốc quang động, ví dụ, porfimer natri hoặc temoporfin;

(xxxiv) Các chất chống ung thư được tạo ra từ sinh vật biển như trabectidin;

(xxxv) Các thuốc được đánh dấu phóng xạ dùng cho liệu pháp miễn dịch phóng xạ, ví dụ, bằng chất đồng vị phát hạt beta (ví dụ , Iot -131, Ytri -90) hoặc chất đồng vị phát hạt alpha (ví dụ, Bismut-213 hoặc Actini-225), ví dụ, ibritumomab, Iot tositumomab hoặc radi alpha;

(xxxvi) Các chất ức chế telomeraza, ví dụ, telomestatin;

(xxxvii) Các chất ức chế proteinaza kim loại cơ chất, ví dụ, batimastat, marimastat, prinostat hoặc metastat;

(xxxviii) Các interferon tái tổ hợp (như interferon-γ và interferon α) và các interleukin (ví dụ, interleukin 2), ví dụ, aldesleukin, denileukin diftitox, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, hoặc peginterferon alfa 2b;

(xxxix) Các chất điều biến đáp ứng miễn dịch chọn lọc, ví dụ, talidomit, hoặc lenalidomit;

(xl) Các vacxin trị liệu như sipuleucel-T (Provenge) hoặc OncoVex;

(xli) Các chất hoạt hóa xytokin bao gồm Picibanil, Romurtide, Sizofiran, Virulizin, hoặc Thymosin;

(xlii) Arsen trioxit;

(xliii) Các chất ức chế của các thụ thể được liên hợp với protein G (GPCR), ví dụ, atrasentan ;

(xliv) Các enzym như L-asparaginaza, pegaspargaza, rasburicaza, hoặc pegademaza;

(xlv) Các chất ức chế sửa chữa ADN như các chất ức chế PARP, ví dụ, olaparib, velaparib, iniparib, INO-1001, AG-014699, hoặc ONO-2231;

(xlvi) Các chất chủ vận của thụ thể chết (ví dụ, thụ thể phối tử kích thích hiện tượng tự hủy tế bào liên quan đến TNF (TRAIL)), như mapatumumab (trước đây là HGS-ETR1), conatumumab (trước đây là AMG 655), PRO95780, lexatumumab, dulanermin, CS-1008 , apomab hoặc các phối tử TRAIL tái tổ hợp như Phối tử TRAIL/Apo2 tái tổ hợp của Người;

(xlvii) Các liệu pháp miễn dịch như các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch; các vacxin ung thư và liệu pháp tế bào CAR-T;

(xlviii) Chất điều hòa sự chết tế bào (sự chết tế bào theo chương trình) bao gồm cả các chất đối kháng Bcl-2 (u bạch huyết tế bào B 2) như venetoclax (ABT-199 hoặc GDC-0199), ABT-737, ABT-263, TW-37, sabutoclax, obatoclax, và MIM1 và các chất đối kháng IAP bao gồm cả LCL-161 (Novartis), Debio-1143 (Debiopharma / Ascenta), AZD5582, Birinapant / TL-32711 (TetraLogic), CUDC-427 / GDC-0917 / RG-7459

(Genentech), JP1201 (Joyant), T-3256336 (Takeda), GDC-0152 (Genentech), HGS-1029 / AEG-40826 (HGS/ Aegera) hoặc ASTX-660;

(xlix) Các chất phòng bệnh (bổ trợ); tức là các chất mà làm giảm hoặc giảm nhẹ một số tác dụng phụ trong số các tác dụng phụ gắn liền với các chất liệu pháp hóa học, ví dụ,

- các chất chống nôn,

- các chất mà phòng ngừa hoặc làm giảm thời gian giảm bạch cầu trung tính gắn liền với liệu pháp hóa học và phòng ngừa các biến chứng mà phát sinh từ các mức tiểu cầu, hồng cầu hoặc bạch cầu giảm, ví dụ, interleukin-11 (ví dụ, oprelvekin), erythropoietin (EPO) và các chất tương tự của chúng (ví dụ, darbepoetin alfa), các chất đồng đẳng yếu tố kích thích khuẩn lạc như yếu tố kích thích khuẩn lạc-đại thực bào bạch cầu hạt (GM-CSF) (ví dụ, sargramostim), và yếu tố kích thích khuẩn lạc-bạch cầu hạt (G-CSF) và các chất tương tự của chúng (ví dụ, filgrastim, pegfilgrastim),

- các chất mà ức chế hiện tượng tiêu xương như denosumab hoặc bisphosphonat, ví dụ, zoledronat, axit zoledronic, pamidronat và ibandronat,

- các chất mà ức chế các đáp ứng viêm như dexametason, prednison, và prednisolon,

- các chất được sử dụng để làm giảm các mức hormon tăng trưởng và IGF-I trong máu (và các hormon khác) ở các đối tượng bệnh có bệnh to đầu chi hoặc các khối u tạo ra hormon hiếm khác, như các dạng tổng hợp của hormon somatostatin, ví dụ, octreotide axetat,

- chất giải độc cho các thuốc mà làm giảm mức axit folic như leucovorin, hoặc axit folinic,

- các chất dùng cho chứng đau, ví dụ, các chất có thuốc phiện như morphin, diamorphin và fentanyl,

- các thuốc chống viêm không steroit (NSAID) như các chất ức chế COX-2, ví dụ, celecoxib, etoricoxib và lumiracoxib,

- các chất dùng cho chứng viêm niêm mạc, ví dụ, palifermin,

- các chất dùng cho việc điều trị các tác dụng phụ bao gồm chứng chán ăn, chứng suy mòn, chứng phù hoặc các giai đoạn thuyên tắc mạch huyết khối, như megestrol axetat; và

(l) liệu pháp phóng xạ vì các mục đích tiệt căn, xoa dịu hoặc phòng bệnh (hoặc, vì các mục đích phụ trợ hoặc phụ trợ trước).

Mỗi hợp chất trong số các hợp chất có mặt trong các dạng kết hợp theo sáng chế có thể được cho dùng theo các lịch biểu liều lượng khác nhau riêng biệt và thông qua các đường dùng khác nhau. Như vậy, liều lượng học của mỗi chất trong số hai chất hoặc nhiều hơn nữa có thể khác biệt: mỗi chất có thể được cho dùng vào cùng một thời điểm hoặc ở các thời điểm khác nhau. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết thông qua kiến thức tổng quát thông thường của mình các chế độ dùng thuốc theo liều và các liệu pháp kết hợp để sử dụng. ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều chất khác mà được cho dùng theo chế độ kết hợp hiện có của chúng. Các ví dụ về các chế độ kết hợp tiêu chuẩn được đề xuất dưới đây.

Hợp chất taxan được cho dùng một cách thuận lợi theo liều lượng là 50 đến 400mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, 75 đến 250mg/m^2, cụ thể là, đối với paclitaxel theo liều lượng là khoảng chừng 175 đến 250mg/m^2 và đối với docetaxel trong khoảng chừng 75 đến 150mg/m^2 cho mỗi tiến trình điều trị.

Hợp chất camptothecin được cho dùng một cách thuận lợi theo liều lượng là 0,1 đến 400mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, 1 đến 300mg/m^2, cụ thể là đối với irinotecan theo liều lượng là khoảng chừng 100 đến 350mg/m^2 và đối với topotecan trong khoảng chừng 1 đến 2mg/m^2 cho mỗi tiến trình điều trị.

Dẫn xuất podophyllotoxin chống khối u được cho dùng một cách thuận lợi theo liều lượng là 30 đến 300mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, 50 đến 250mg/m^2, cụ thể là đối với etopozit theo liều lượng là khoảng chừng 35 đến 100mg/m^2 và đối với tenipozit trong khoảng chừng 50 đến 250mg/m^2 cho mỗi tiến trình điều trị.

Vinca alkaloit chống khối u được cho dùng một cách thuận lợi theo liều lượng là 2 đến 30mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, cụ thể là đối với

vinblastin theo liều lượng là khoảng chừng 3 đến 12mg/m^2, đối với vincristin theo liều lượng là khoảng chừng 1 đến 2mg/m^2, và đối với vinorelbin theo liều lượng là khoảng chừng 10 đến 30mg/m^2 cho mỗi tiến trình điều trị.

Dẫn xuất nucleosit chống khối u được cho dùng một cách thuận lợi theo liều lượng là 200 đến 2500 mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, 700 đến 1500mg/m^2, cụ thể là đối với 5-FU theo liều lượng là 200 đến 500mg/m^2, đối với gemxitabin theo liều lượng là khoảng chừng 800 đến 1200mg/m^2 và đối với capexitabin trong khoảng chừng 1000 đến 2500mg/m^2 cho mỗi tiến trình điều trị.

Các chất alkyl hóa như mù tạt nitơ hoặc nitrosoure được cho dùng một cách thuận lợi theo liều lượng là 100 đến 500mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, 120 đến 200mg/m^2, cụ thể là đối với xyclophosphamit theo liều lượng là khoảng chừng 100 đến 500mg/m^2, đối với chlorambucil theo liều lượng là khoảng chừng 0,1 đến 0,2mg/kg, đối với carmustin theo liều lượng là khoảng chừng 150 đến 200mg/m^2, và đối với lomustin theo liều lượng là khoảng chừng 100 đến 150mg/m^2 cho mỗi tiến trình điều trị.

Dẫn xuất antraxyclin chống khối u được cho dùng một cách thuận lợi theo liều lượng là 10 đến 75mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, 15 đến 60mg/m^2, cụ thể là đối với doxorubixin theo liều lượng là khoảng chừng 40 đến 75mg/m^2, đối với daunorubixin theo liều lượng là khoảng chừng 25 đến 45mg/m^2, và đối với idarubixin theo liều lượng là khoảng chừng 10 đến 15mg/m^2 cho mỗi tiến trình điều trị.

Chất kháng estrogen được cho dùng một cách thuận lợi theo liều lượng là khoảng chừng 1 đến 100mg hằng ngày tùy thuộc vào chất cụ thể và tình trạng đang được điều trị. Tamoxifen được cho dùng một cách thuận lợi bằng đường miệng theo liều lượng là 5 đến 50mg, cụ thể là 10 đến 20mg hai lần mỗi ngày, tiếp tục liệu pháp này trong thời gian đủ để đạt được và duy trì tác dụng trị liệu. Toremifen được cho dùng một cách thuận lợi bằng đường miệng theo liều lượng là khoảng chừng 60mg một lần mỗi ngày, tiếp tục liệu pháp này trong thời gian đủ để đạt được và duy trì tác dụng trị liệu. Anastrozol được cho dùng một cách thuận lợi bằng đường miệng theo liều lượng là khoảng chừng 1mg một lần mỗi ngày. Droloxifen được cho dùng một cách thuận lợi bằng đường miệng theo liều lượng là khoảng chừng 20-100mg một lần mỗi ngày. Raloxifen được cho dùng một cách

thuận lợi bằng đường miệng theo liều lượng là khoảng chừng 60mg một lần mỗi ngày. Exemestan được cho dùng một cách thuận lợi bằng đường miệng theo liều lượng là khoảng chừng 25mg một lần mỗi ngày.

Các kháng thể được cho dùng một cách thuận lợi theo liều lượng là khoảng chừng 1 đến 5mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, hoặc như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, nếu khác biệt. Trastuzumab được cho dùng một cách thuận lợi theo liều lượng là 1 đến 5mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) của diện tích bề mặt cơ thể, cụ thể là 2 đến $4mg/m^2$ cho mỗi tiến trình điều trị.

Trường hợp hợp chất có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng là được cho dùng ở liệu pháp kết hợp với một, hai, ba, bốn hoặc nhiều chất trị liệu khác hơn nữa (cụ thể là một hoặc hai, cụ thể hơn là một), thì các hợp chất này có thể được cho dùng một cách đồng thời hoặc một cách liên tiếp. Trong trường hợp sau, hai hoặc nhiều hợp chất hơn nữa sẽ được cho dùng trong khoảng thời gian và theo lượng và phương thức mà đủ để đảm bảo đạt được một tác dụng có lợi hoặc tác dụng hiệp trợ. Khi được cho dùng một cách liên tiếp, thì chúng có thể được cho dùng ở các khoảng thời gian gián cách cách nhau gần (ví dụ, trong khoảng thời gian là 5-10 phút) hoặc ở các khoảng thời gian gián cách dài hơn (ví dụ, cách nhau 1, 2, 3, 4 giờ hoặc nhiều hơn nữa, hoặc thậm chí là các khoảng thời gian cách nhau dài hơn khi cần thiết), chế độ liều lượng chính xác tương xứng với các thuộc tính của (các) chất trị liệu. Các liều lượng này có thể được cho dùng, ví dụ, một lần, hai lần hoặc nhiều hơn nữa cho mỗi tiến trình điều trị, mà có thể được lặp lại, ví dụ, 7, 14, 21 hoặc 28 ngày một lần.

Sẽ được nhìn nhận rằng phương pháp cụ thể và thứ tự của phương thức cho dùng và các lượng theo liều lượng tương ứng và các chế độ dùng cho mỗi hợp phần của dạng kết hợp sẽ phụ thuộc vào chất y dược cụ thể khác và hợp chất theo sáng chế này đang được cho dùng, đường dùng của chúng, khối u cụ thể đang được điều trị và vật chủ cụ thể đang được điều trị. Phương pháp tối ưu và thứ tự của phương thức cho dùng và các lượng theo liều lượng và chế độ có thể được chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này xác định một cách dễ dàng bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường và xem xét đến thông tin được nêu trong bản mô tả này.

Tỷ lệ khối lượng của hợp chất theo sáng chế này và một hoặc nhiều (các) chất chống ung thư khác khi được cho dùng ở dạng kết hợp có thể được chuyên gia trong lĩnh

vực kỹ thuật này xác định. Tỷ lệ và liều lượng chính xác và tần suất của phương thức cho dùng sẽ phụ thuộc vào hợp chất cụ thể theo sáng chế và (các) chất chống ung thư khác được sử dụng, tình trạng cụ thể đang được điều trị, mức độ trầm trọng của tình trạng đang được điều trị, độ tuổi, khối lượng, giới tính, chế độ ăn, thời gian cho dùng và tình trạng thể lý tổng quát của đối tượng bệnh cụ thể, phương thức cho dùng cũng như phương thuốc khác mà cá thể có thể đang dùng, như đã biết rõ đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, rõ ràng rằng lượng hữu hiệu hằng ngày có thể được hạ thấp hoặc được làm tăng tùy thuộc vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc tùy thuộc vào sự đánh giá của thầy thuốc kê đơn các hợp chất theo sáng chế này. Một tỷ lệ khối lượng cụ thể của hợp chất có công thức (0), (1) này và các công thức phụ của chúng và một chất chống ung thư khác có thể nằm trong khoảng từ 1/10 đến 10/1, cụ thể hơn là từ 1/5 đến 5/1, thậm chí cụ thể hơn là từ 1/3 đến 3/1.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được cho dùng chung với các phương pháp điều trị không hóa trị liệu như liệu pháp phóng xạ, liệu pháp quang động, liệu pháp gen; phẫu thuật và chế độ ăn có kiểm soát.

Các hợp chất theo sáng chế này cũng có các ứng dụng trị liệu trong việc làm cho các tế bào khối u nhạy cảm đối với liệu pháp phóng xạ và liệu pháp hóa học. Do đó, các hợp chất theo sáng chế này có thể được sử dụng làm "chất nhạy cảm phóng xạ" và/hoặc "chất nhạy cảm với hóa trị liệu" hoặc có thể được cho dùng ở dạng kết hợp với một "chất nhạy cảm phóng xạ" và/hoặc "chất nhạy cảm với hóa trị liệu" khác. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế là để sử dụng làm chất nhạy cảm với hóa trị liệu.

Thuật ngữ "chất nhạy cảm phóng xạ" được định nghĩa là phân tử được đem cho các đối tượng bệnh dùng theo các lượng hữu hiệu về mặt trị liệu để làm tăng tính nhạy cảm của các tế bào đối với bức xạ ion hóa và/hoặc để thúc đẩy quá trình điều trị các bệnh mà có thể điều trị được bằng bức xạ ion hóa.

Thuật ngữ "chất nhạy cảm với hóa trị liệu" được định nghĩa là phân tử được đem cho các đối tượng bệnh dùng theo các lượng hữu hiệu về mặt trị liệu để làm tăng tính nhạy cảm của các tế bào đối với liệu pháp hóa học và/hoặc thúc đẩy quá trình điều trị các bệnh mà có thể điều trị được bằng hóa trị liệu.

Nhiều quy trình điều trị bệnh ung thư hiện tại sử dụng các chất nhạy cảm phóng xạ chung với bức xạ của tia x. Các ví dụ về chất nhạy cảm phóng xạ được hoạt hóa bằng tia

x bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất sau: metronidazol, misonidazol, desmethylmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomyxin C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamit, 5-bromodeoxyuridin (BUdR), 5- iododeoxyuridin (IUdR), bromodeoxyxytidin, fluorodeoxyuridin (FudR), hydroxyure, xisplatin, và các chất đồng đẳng hữu hiệu về mặt trị liệu và các dẫn xuất của chất này.

Liệu pháp quang động (PDT) về các loại bệnh ung thư sử dụng ánh sáng nhìn thấy làm chất hoạt hóa bức xạ của chất làm nhạy cảm. Các ví dụ về chất nhạy cảm phóng xạ quang động bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất sau: các dẫn xuất haematoporphyrin, Photofrin, các dẫn xuất benzoporphyrin, thiếc etioporphyrin, pheoborbide-a, bacteriochlorophyll-a, naphtaloxyanin, phtaloxyanin, kẽm phtaloxyanin, và các chất đồng đẳng hữu hiệu về mặt trị liệu và các dẫn xuất của chất này.

Các chất nhạy cảm phóng xạ có thể được cho dùng chung với một lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất khác, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các hợp chất mà thúc đẩy quá trình sáp nhập các chất nhạy cảm phóng xạ vào các tế bào đích; các hợp chất mà kiểm soát dòng chảy của chất trị liệu, dưỡng chất, và/hoặc oxy đến các tế bào đích; các chất hóa trị liệu mà tác động lên khối u bằng hoặc không bằng bức xạ phụ thêm; hoặc các hợp chất hữu hiệu về mặt trị liệu khác dùng để điều trị bệnh ung thư hoặc các bệnh khác.

Các chất nhạy cảm với hóa trị liệu có thể được cho dùng chung với một lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất khác, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các hợp chất mà thúc đẩy quá trình sáp nhập các chất nhạy cảm với hóa trị liệu vào các tế bào đích; các hợp chất mà kiểm soát dòng chảy của chất trị liệu, dưỡng chất, và/hoặc oxy đến các tế bào đích; các chất hóa trị liệu mà tác động lên khối u hoặc các hợp chất hữu hiệu về mặt trị liệu khác dùng để điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh khác. Các chất đối kháng canxi, ví dụ, verapamil, được phát hiện thấy là hữu ích ở dạng kết hợp với các chất chống tân sinh để thiết lập tính nhạy cảm với hóa trị ở các tế bào khối u kháng lại các chất hóa trị liệu được chấp nhận và để tăng cường độ hiệu nghiệm của các hợp chất như vậy ở các bệnh ác tính nhạy cảm với thuốc.

Để sử dụng trong liệu pháp kết hợp với một chất hóa trị liệu khác, hợp chất có công thức (0), (1) và các công thức phụ của chúng và một, hai, ba, bốn hoặc nhiều chất trị

liệu khác hơn nữa có thể, ví dụ, được tạo dạng chế phẩm cùng nhau trong dạng liều lượng chứa hai, ba, bốn hoặc nhiều chất trị liệu hơn nữa, tức là trong một dược phẩm đơn nhất chứa tất cả các hợp phần. Theo một chọn lựa thay thế khác, các chất trị liệu riêng biệt có thể được tạo dạng chế phẩm một cách tách biệt và được trình bày cùng nhau dưới dạng kit, tùy ý có các hướng dẫn về cách sử dụng chúng.

Sẽ được nhìn nhận từ phần trên đây rằng, theo một phương án khác nữa (phương án 6.1), sáng chế đề xuất dạng kết hợp của hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 và một chất trị liệu khác, ví dụ, một chất trị liệu khác như được định nghĩa trên đây.

Theo một phương án khác (phương án 6.2), sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 cùng với chất mang dược dụng và một hoặc nhiều (các) chất trị liệu như được định nghĩa trên đây.

Theo các phương án khác nữa (các phương án từ 6.3 đến 6.8, sáng chế đề xuất:

6.3 Dạng kết hợp như được định nghĩa trong Phương án 6.1 hoặc dược phẩm như được định nghĩa trong Phương án 6.2 để sử dụng trong việc điều trị (để sử dụng trong việc giảm nhẹ hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải) bệnh hoặc tình trạng như được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể là, bệnh ung thư.

6.4 Cách sử dụng dạng kết hợp như được định nghĩa trong Phương án 6.1 để sản xuất dược phẩm để điều trị (để sử dụng trong việc giảm nhẹ hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải) bệnh hoặc tình trạng như được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể là, bệnh ung thư.

6.5 Phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị (để sử dụng trong việc giảm nhẹ hoặc làm giảm tỷ lệ mắc phải) bệnh hoặc tình trạng như được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể là bệnh ung thư, ở đối tượng (ví dụ, đối tượng là động vật có vú, như người, cần điều trị), phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của dạng kết hợp như được định nghĩa trong Phương án 6.1 hoặc dược phẩm như được định nghĩa trong Phương án 6.2.

6.6 Dạng kết hợp như được định nghĩa trong Phương án 6.1 hoặc dược phẩm như được định nghĩa trong Phương án 6.2 để sử dụng trong việc ức chế sự tăng trưởng của các tế bào khối u (ví dụ, ở đối tượng bệnh).

6.7 Cách sử dụng dạng kết hợp như được định nghĩa trong Phương án 6.1 để sản xuất dược phẩm để ức chế sự tăng trưởng của các tế bào khối u ở đối tượng bệnh.

6.8 Phương pháp ức chế sự phát triển các tế bào khối u (ví dụ ở đối tượng bệnh), phương pháp này bao gồm việc cho các tế bào khối u tiếp xúc với hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 hoặc liệu pháp kết hợp như được định nghĩa trong Phương án 6.1 hoặc dược phẩm như được định nghĩa trong Phương án 6.2.

Trong mỗi phương án trong số các phương án 6.3 đến 6.8, hợp chất theo các phương án 0.1 đến 1.179 và một hoặc nhiều chất trị liệu, ít nhất một trong số các tác nhân này là chất chống ung thư, có thể được cấp đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt trong khi điều trị cho các đối tượng bệnh bị ung thư.

Theo một phương án khác nữa (phương án 6.9) sáng chế đề xuất phương pháp phòng và trị bệnh (hoặc làm thuyên giảm hoặc giảm bớt tỷ lệ mắc) ung thư, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng bệnh dùng liệu pháp kết hợp với xạ trị và hóa trị liệu hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179.

Theo một phương án khác (phương án 6.10), sáng chế đề xuất hợp chất như được định nghĩa trong phương án bất kỳ trong số các phương án từ 0.1 đến 1.179 để sử dụng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị (hoặc làm thuyên giảm hoặc giảm bớt tỷ lệ mắc) ung thư kết hợp với xạ trị và hóa trị liệu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế bây giờ sẽ được minh họa, nhưng không được giới hạn, ở các chỉ dẫn đến các phương án cụ thể được mô tả trong các ví dụ dưới đây. Các hợp chất được đặt tên bằng cách sử dụng gói phần mềm đặt tên tự động như AutoNom (MDL) hoặc ChemAxon Structure to Name hoặc được nhà cung cấp hóa chất đặt tên. Trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế, các ký tự viết tắt dưới đây được sử dụng.

Bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự và/hoặc giống với các quy trình chung dưới đây, các hợp chất được nêu dưới đây được điều chế.

Các quy trình tổng hợp dưới đây được đưa ra để minh họa các phương pháp được sử dụng; đối với chế phẩm và bước đã biết, tiền chất được sử dụng có thể không cần thiết được dẫn xuất từ giai đoạn riêng lẻ được tổng hợp theo bước trong bản mô tả này.

Trong đó hợp chất được mô tả là hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang/epime, cấu hình của tâm đối xứng không xác định và được biểu diễn bằng các đường thẳng.

Như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, các hợp chất được tổng hợp bằng cách sử dụng các quy trình chuẩn như được chỉ ra có thể tồn tại dưới dạng solvat ví dụ hydrat, và/hoặc chứa dung môi còn lại hoặc các lượng nhỏ tạp chất. Các hợp chất được tách dưới dạng muối, có thể có hệ số tỷ lượng là số nguyên tức là muối đơn hoặc muối kép, hoặc hệ số tỷ lượng trung gian.

Một số hợp chất dưới đây được tách dưới dạng muối, ví dụ phụ thuộc vào axit được sử dụng trong phương pháp tinh chế. Một số hợp chất được tách dưới dạng bazơ tự do.

Từ viết tắt

BINAP, 2,2′-bis(diphenylphosphino)-1,1′-binaphtalen; CDI, 1,1'-carbonyldiimidazol; DCE, 1,2-dicloetan; DCM, Diclometan; DIPEA, diisopropyletylamin; DMSO, dimetylsulfoxit; DMF, N,N-dimetylformamit; DMAP, -(dimetylamino)pyridin; EtOAc, etyl axetat; h, giờ; HATU, *N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametyl-*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat; HBTU, 3-[Bis(dimetylamino)metyliumyl]-3H-benzotriazol-1-oxit hexafluorophosphat; HCl, axit clohydric; HPLC, Sắc ký lỏng hiệu năng cao; LC-MS, Sắc ký lỏng đo khối phổ; LiHMDS, lithi bis(trimetylsilyl)amit; mins., Phút; MeCN, axetonitril; MS, Khối phổ; NBS, N-bromosucxinimit; NMR, Phổ cộng hưởng từ hạt nhân; $PdCl_2(dppf)_2$, (1,1'-Bis(diphenylphosphino)-feroxen)paladi(II) diclorua; $Pd_2(dba)_3$, tris(dibenzylidin axeton)paladi (0); Petrol, phân đoạn ete dầu hỏa có điểm sôi nằm trong khoảng từ 40 – 60°C; PyBOP, benzotriazol-1-yloxy)tris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat; RT, nhiệt độ trong phòng; Sat., bão hòa; SCX, nhựa trao đổi cation pha rắn; SPhos, 2-Dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl; S-Phos Pd G3, (2-Dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimetoxybiphenyl) [2-(2′-amino-1,1′-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat; TBDMSCl, tert-butyldimetylsilyl clorua; TBTU, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluroni tetrafloborat; TFA, axit

trifloaxetic; THF, Tetrahydrofuran; XPhos, 2-Dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl; XantPhos, 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten.

Các phương pháp tổng hợp

Tất cả các vật liệu ban đầu và dung môi thu được hoặc từ các nguồn thương mại hoặc được điều chế theo tài liệu tham chiếu. Trừ khi được chỉ ra khác, tất cả các phản ứng đều được khuấy. Các dung dịch hữu cơ thường được làm khô trên magie sulfat khan. Các phản ứng hydro hóa được thực hiện trên bình hydro hóa Parr, bình phản ứng dòng Thales H-cube trong các điều kiện được nêu hoặc trong bình cầu khí hydro. Các phản ứng có sử dụng vi sóng được thực hiện trong thiết bị phản ứng vi sóng CEM Discover và Smithcreator, gia nhiệt đến nhiệt độ không đổi bằng cách sử dụng phương pháp chiếu vi sóng nguồn thay đổi. Sắc ký cột pha thường thường được tiến hành trên hệ thống sắc ký nhanh được tự động hóa như hệ thống CombiFlash Companion hoặc CombiFlash RF sử dụng hộp cartridge silica nhồi sẵn (230-400 mesh, 40-63 μm). SCX được mua từ hãng Supelco và xử lý với axit clohydric 1M trước khi sử dụng. Trừ khi được chỉ ra khác, hỗn hợp phản ứng được tinh chế trước tiên được pha loãng bằng MeOH và axit hóa bằng một vài giọt AcOH. Nạp trực tiếp dung dịch này vào SCX và rửa bằng MeOH. Sau đó rửa giải vật liệu mong muốn bằng cách rửa bằng NH_3 1% trong MeOH.

Trong đó hợp chất được mô tả là hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang/epime, cấu hình của tâm đối xứng không xác định và được biểu diễn bằng các đường thẳng.

Dữ liệu NMR

Phổ ^{1}H NMR thu được trên phổ kế Bruker Avance III ở 400 MHz. Hoặc các pic trung tâm của clorofom-*d*, dimetylsulfoxit-d_6 hoặc phương pháp chuẩn nội tetrametylsilan được sử dụng làm quy chuẩn. Về dữ liệu NMR, trong đó số lượng proton đã chuyển nhỏ hơn số lượng proton lý thuyết trong phân tử, giả định rằng (các) tín hiệu bị mất bị che bởi các pic dung môi và/hoặc nước. Ngoài ra, trong đó phổ thu được trong các dung môi NMR proton, sự trao đổi proton của NH và/hoặc OH với dung môi xảy ra và do đó thường không quan sát thấy các tín hiệu này.

Các hệ LC-MS Phân tích và Điều chế

Mô tả phương pháp và hệ LC-MS Phân tích

Trong các ví dụ dưới đây, các hợp chất được mô tả đặc điểm bằng phổ khối sử dụng các hệ thống và các điều kiện vận hành được nêu dưới đây. Khi các nguyên tử với các chất đồng vị khác nhau có mặt và khối lượng đơn lẻ được nêu, khối lượng được nêu cho hợp chất này là khối lượng đồng vị đơn phổ biến (tức là ^{35}Cl; ^{79}Br v.v..).

Các hệ Waters Platform LC-MS:

Hệ HPLC: Waters 2795

Bộ dò Phổ Khối: Micromass Platform LC

Bộ dò PDA: Waters 2996 PDA

- Các điều kiện Platform MS:

Điện thế mao quản: 3,6 kV (3,40 kV ở Chế độ ion hóa âm phun điện tử)

Điện thế khối nén: 30 V

Nhiệt độ nguồn: 120 °C

Khoảng quét: 125-800 amu

Chế độ Ion hóa: Dương Phun điện tử hoặc

Âm Phun điện tử hoặc

Dương và Âm phun điện tử

Hệ Waters Fractionlynx LC-MS:

Hệ HPLC: 2767 Bộ lấy mẫu tự động – bơm gradien hai kỳ 2525

Bộ dò Phổ Khối: Waters ZQ

Bộ dò PDA: Waters 2996 PDA

- Các điều kiện Fractionlynx MS:

Điện thế mao quản: 3,5 kV (3,25 kV ở Chế độ ion hóa âm phun điện tử)

Điện thế khối nén: 40 V (25 V ở Chế độ ion hóa âm phun điện tử)

Nhiệt độ nguồn: 120°C

Khoảng quét: 125-800 amu

Chế độ Ion hóa: Dương Phun điện tử hoặc

Âm Phun điện tử hoặc

Dương và Âm phun điện tử

Hệ LC-MS Agilent 1200SL-6140 - RAPID:

Hệ HPLC: Agilent 1200 series SL

Bộ dò Phổ Khối: Agilent 6120 hoặc 6140 đơn tứ cực (single quadrupole)

Bộ dò thứ cấp: Agilent 1200 MWD SL

- Các điều kiện Agilent MS:

Điện thế mao quản: 4000V ở chế độ ion hóa dương phun điện tử (ES pos) (3500V ở chế độ ion hóa âm phun điện tử)

Năng lượng phân mảnh/Độ tăng: 100

Độ tăng: 1

Dòng khí làm khô: 7,0 L/phút

Nhiệt độ khí: 345 °C

Áp suất Phun mù: 35 psig

Khoảng quét: 125-800 amu

Chế độ Ion hóa: Đóng ngắt Dương-Âm Phun điện tử

- Các cột:

Khoảng các cột có bán trên thị trường cả loại không đối quang và đối ảnh - có thể được sử dụng sao cho, kết hợp với các thay đổi ở pha động, các chất đệm cải biến hữu cơ và độ pH, chúng có thể bao quát tốt nhất về khía cạnh khoảng chọn lọc rộng. Tất cả các cột được sử dụng theo các điều kiện vận hành được hướng dẫn bởi các nhà sản xuất. ví dụ, các cột của hãng Waters (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở Xselect CSH C18, 2,5 µm, 4,6x30 mm; Xbridge BEH C18, 2,5 µm, 4,6x30).

Mô tả phương pháp và hệ LC-MS điều chế

LC-MS điều chế là phương pháp chuẩn và hiệu quả được sử dụng để tinh chế các phân tử hữu cơ nhỏ như các hợp chất được mô tả ở đây. Các phương pháp sắc ký lỏng (LC) và khối phổ (MS) có thể có thể thay đổi để có được hiệu quả tách các vật liệu thô tốt hơn và cải thiện khả năng phát hiện mẫu bởi MS. Việc tối ưu hóa phương pháp LC điều chế sẽ bao gồm việc thay đổi các cột, các dung môi rửa giải bay hơi và các chất cải biến, và các gradien. Các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này để tối ưu hóa các phương pháp LC-MS điều chế và sau đó sử dụng chúng để tinh chế các hợp chất. Các phương pháp như vậy được mô tả trong tài liệu: Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC-MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 và Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9.

Một vài hệ thống để tinh chế các hợp chất thông qua LC-MS điều chế được mô tả dưới đây mặc dù người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các hệ và các phương pháp thay thế khác với các hệ và các phương pháp được mô tả này có thể được sử dụng. Từ các thông tin được cung cấp trong bản mô tả này, hoặc sử dụng các hệ sắc ký thay thế khác, một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể tinh chế các hợp chất được mô tả ở đây nhờ LC-MS điều chế.

Hệ Waters Fractionlynx:

- Phần cứng:

Bộ bơm mẫu tự động Vòng lặp Kép 2767/Bộ thu hồi phân đoạn

Bơm điều chế 2525

CFO (Bộ tạo dòng trong cột) để chọn cột

RMA (Bộ điều khiển chất phản ứng Waters) là Bơm điều chế

Quang Phổ kế khối Waters ZQ

Bộ dò mảng Diot Quang Waters 2996

Quang Phổ kế khối Waters ZQ

- Các điều kiện chạy Waters MS:

Điện thế mao quản: 3,5 kV (3,2 kV ở Chế độ ion hóa âm phun điện tử)

Điện thế khối nón: 25 V

Nhiệt độ nguồn: 120 °C

Khoảng quét: 125-800 amu

Chế độ ion hóa: Dương Phun điện tử hoặc

Âm Phun điện tử

Hệ điều chế Agilent 1100 LC-MS:

- Phần cứng:

Bộ lấy mẫu tự động: 1100 series "prepALS"

Bơm: 1100 series "Bơm điều chế - PrepPump" cho gradien dòng chảy điều chế và 1100 series "QuatPump" để bơm chất cải biến trong dòng điều chế

Bộ dò UV: Bộ dò Nhiều Bước sóng dài 1100 series "MWD"

Bộ dò MS: 1100 series "LC-MSD VL"

Bộ thu hồi phân đoạn: 2 x "Prep-FC"

Bơm điều chế: "Waters RMA"

Bộ tách chủ động Agilent

- Các điều kiện chạy Agilent MS:

Điện thế mao quản: 4000 V (3500 V trên Chế độ ion hóa âm phun điện tử)

Năng lượng phân mảnh/Độ tăng: 150/1

Dòng khí làm khô: 12,0 L/phút

Nhiệt độ Khí: 350 °C

Áp suất phun mù: 50 psig

Khoảng quét: 125-800 amu

Chế độ ion hóa: Dương Phun điện tử hoặc

Âm Phun điên tử

- Các cột:

Khoảng các cột có bán trên thị trường cả loại không đối quang và đối ảnh - có thể được sử dụng sao cho, kết hợp với các thay đổi ở pha động, các chất đệm cải biến hữu cơ và độ pH, chúng có thể bao quát tốt nhất về khía cạnh khoảng chọn lọc rộng. Tất cả các cột được sử dụng theo các nhà sản xuất đã hướng dẫn về các điều kiện vận hành. Thông thường, các cột có kích cỡ hạt 5 micro được sử dụng nếu sẵn có. ví dụ, các cột của hãng Waters (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở XBridge™ Prep OBD™ C18 và Phenyl; Xselect CSH C18, 5 µm, 19x50 mm; Xbridge BEH C18, 5 µm, 19x50 mm; Atlantis® Prep T3 OBD™ và Sunfire™ Prep OBD C18 5 µm 19 x 100 mm), Phenomenex (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở Synergy MAX-RP và LUX™ Xenluloza-2), Astec (các cột Chirobiotic™bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở V, V2 và T2) và Diacel® (bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở Chiralpak® AD-H) là sẵn có để sàng lọc.

- Các dung môi rửa giải:

Dung môi rửa giải pha động được chọn kết hợp với cột được các nhà sản xuất khuyến nghị các giới hạn pha tĩnh để tối ưu hóa hiệu suất tách của các cột. Dung môi rửa giải thông thường bao gồm nhưng không giới hạn ở gradien của axit formic 0,1% trong MeCN trong dung dịch axit formic 0,1% trong nước hoặc gradien của MeCN trong dung dịch amoni bicarbonat 10 mM trong nước.

- Các phương pháp:

Sắc ký điều chế phân tách chất đồng phân đối ảnh

Hợp chất được mô tả trong các ví dụ này được tinh chế bằng phương pháp HPLC, khi được chỉ ra, bằng cách sử dụng các phương pháp được phát triển theo các khuyến nghị được mô tả trong tài liệu: Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007.

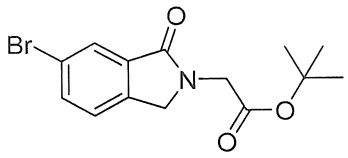
Sắc ký điều chế phân tách chất đồng phân quang học

Các phương pháp tách điều chế sử dụng các Pha tĩnh Không đối xứng (Chiral Stationary Phases - CSPs) là các kỹ thuật tự nhiên để áp dụng cho phương pháp tách các hỗn hợp chất chất đồng phân đối ảnh. Tương tự, phương pháp này có thể được áp dụng để tách cách chất đồng phân không đối quang và các phân tử đối ảnh. Các phương pháp

đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này để tối ưu hóa các phương pháp tách chất đồng phân đối ảnh điều chế trên các CSP và sau đó sử dụng chúng để tinh chế các hợp chất. Các phương pháp như vậy được mô tả trong tài liệu: Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998.

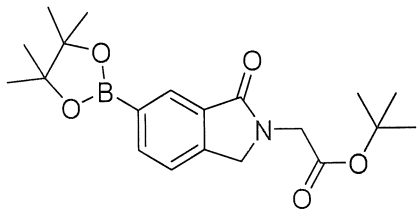
Tổng hợp các chất trung gian

Chế phẩm 1: *tert*-Butyl 2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat



Làm lạnh thể huyền phù chứa 6-bromo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (20 g, 94 mmol) và tert-butyl 2-bromoaxetat (16,94 ml, 113 mmol) trong DMF (320 mL) trong bể nước đá. Thêm từng phần nhỏ natri hydrit (4,53 g, 113 mmol) một cách cẩn thận vào và phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (650 mL) và chiết sản phẩm thô bằng DCM (2 x 650 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước (4 x 650 mL) và nước muối (2 x 650 mL). Chuyển hỗn hợp này qua cartridge thiết bị tách pha và cô pha hữu cơ trong chân không thu được sản phẩm thô (40,1 g) là chất bán rắn màu da cam đậm. Tinh chế 30g sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 2 x 220 g, EtOAc 0-50% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn màu vàng (19,5 g, 77%). LC-MS: $[M\text{-}tBu+H]^+ = 270/272$.

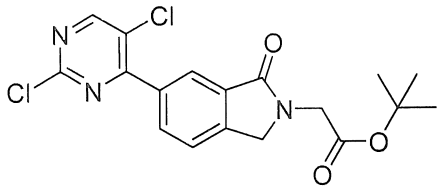
Chế phẩm 2: *tert*-Butyl 2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat



Thêm $PdCl_2$(dppf), phức với diclometan (1,459 g, 1,751 mmol) vào dung dịch đã được khử khí (bằng cách sục nitơ qua dung dịch) chứa *tert*-butyl 2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat (19,23 g, 58,4 mmol), bis(pinacolato)diboron (17,79 g, 70,0 mmol) và kali axetat (11,57 g, 117 mmol) trong 1-4-dioxan (200 mL). Khử khí hỗn

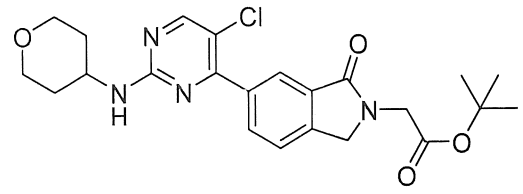
hợp này bằng nitơ trong 10 phút nữa sau đó gia nhiệt ở 90°C trong môi trường khí nitơ qua đêm. Làm lạnh phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và làm phân bố giữa EtOAc (600 mL) và nước (600 mL). Chiết lớp nước này bằng EtOAc (600 mL) và rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (1 L), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được sản phẩm thô (27,3 g), nghiền sản phẩm này với isohexan. Lọc kết tủa tạo thành và làm khô thu được hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn màu nâu (17,1 g, 75%). LC-MS: $[M\text{-}tBu + H]^+ = 318$.

Chế phẩm 3: *tert*-Butyl 2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat



Khử khí hỗn hợp gồm tert-butyl 2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat (17,1 g, 44,0 mmol), 2,4,5-triclopyrimidin (7,4 mL, 66,2 mmol) và kali cacbonat (12,28 g, 88 mmol) trong 1,4-dioxan:nước (160 mL, 3:1) bằng cách sục khí nitơ trong 5 phút. Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2,57 g, 2,199 mmol) vào và tiếp tục khử khí bằng khí nitơ trong 10 phút. Sau đó gia nhiệt phản ứng này ở 90°C trong môi trường khí nitơ qua đêm. Làm lạnh phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (500 mL) và chiết sản phẩm thô này bằng EtOAc (3 x 500 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (1 L), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được sản phẩm thô, tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, các cột 2 x 220 g, EtOAc 0-100% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn màu vàng (12,04 g, 62%). LC-MS: $[M\text{-}tBu+H]^+ = 338$.

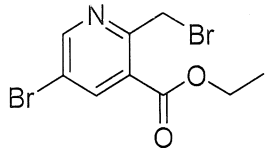
Chế phẩm 4: *tert*-Butyl 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat



Thêm oxan-4-amin (5 mL, 48,3 mmol) vào hỗn hợp gồm tert-butyl 2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat (12 g, 27,1 mmol) và DIPEA (11,95 mL, 67,7 mmol) trong 1,4-dioxan (100 mL). Sau đó gia nhiệt phản ứng này ở 70°C trong 72 giờ. Làm lạnh phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và thêm nước (450 mL) vào. Chiết sản phẩm thô bằng EtOAc (2 x 450 mL) và rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (600 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được sản phẩm thô (15,6 g). Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 220 g, EtOAc 0-100% trong isohexan) thu được vật liệu ban đầu chưa phản ứng (1,8 g, 16%) là chất rắn không màu và hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn không màu (8,86 g, 70,6%). LC-MS: $[M\text{-}tBu+H]^+ = 403$.

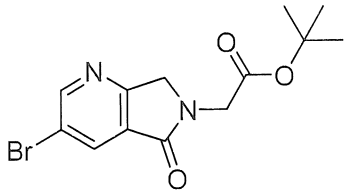
Hợp chất nêu ở đề mục khác nữa (1,52 g, 76%) có thể có được bằng cách sử dụng vật liệu ban đầu đã thu hồi tiếp theo quy trình tương tự được mô tả ở trên. LC-MS: $[M+H]^+ = 459$.

Chế phẩm 5: Etyl 5-bromo-2-(bromometyl)pyridin-3-carboxylat



Gia nhiệt hỗn hợp gồm etyl 5-bromo-2-metylpyridin-3-carboxylat (5,0 g, 20,48 mmol) và NBS (5,1 g, 28,7 mmol) trong cacbon tetraclorua (50 mL, 518 mmol) đến 100°C (nhiệt độ bên ngoài). Thêm benzoyl peroxit (0,143 g, 0,443 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp ở 90°C trong 7 giờ. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa DCM (100 mL) và nước (100 mL). Tách các lớp này ra và rửa dịch chiết hữu cơ này bằng nước (2 x 50 mL) và nước muối (2 x 50 mL) và sau đó lọc qua cartridge thiết bị tách pha. Sau đó cô phân đoạn hữu cơ dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô này ở dạng dầu màu vàng (6,7 g), dầu này được nạp khô trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 0 - 100% (EtOAc 10% trong các *iso*-hexan) trong các *iso*-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng dầu màu vàng nhợt (3,8 g, 50%). LC-MS: $[M+H]^+ = 322/324/326$

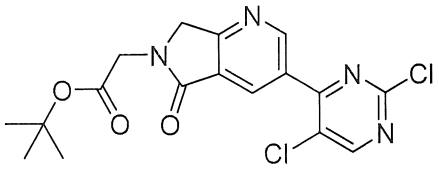
Chế phẩm 6: tert-Butyl 2-{3-bromo-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl}axetat



Thêm tert-Butyl 2-aminoaxetat hydroclorua (2,578 g, 15,38 mmol) vào dung dịch chứa etyl 5-bromo-2-(bromometyl)pyridin-3-carboxylat (3,8 g, 10,24 mmol) và DIPEA (5,4 mL, 30,9 mmol) trong axetonitril (60,0 mL, 1149 mmol) và gia nhiệt dung dịch tạo thành đến 75°C qua đêm. Sau tổng 16,5 giờ để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Phân bố phần cặn giữa EtOAc (100 mL) và dung dịch NH_4Cl bão hòa (50 mL). Tách các lớp này ra và rửa phân đoạn hữu cơ bằng NH_4Cl (50 mL), nước (50 mL) và nước muối (2 x 50 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô này là chất rắn màu da cam (3,4 g). Nạp khô chất rắn này trên silica và tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, EtOAc 0 - 100% trong các iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn không màu (1,28 g, 37,8%). LC-MS: $[M+H]^+$ = 327/329.

Lưu ý: THF cũng có thể được sử dụng làm dung môi cho phản ứng này.

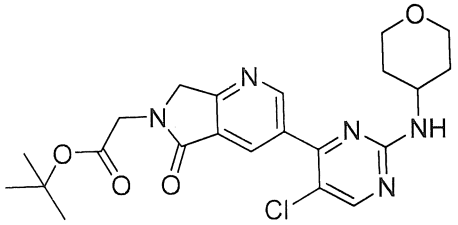
Chế phẩm 7: tert-Butyl 2-[3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]axetat



Thêm kali axetat (0,764 g, 7,78 mmol) và bis(pinacolato)diboron (1,48 g, 5,83 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 2-{3-bromo-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl}axetat (1,28 g, 3,87 mmol) trong 1,4-dioxan (40,0 mL, 468 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 40°C và khử khí bằng khí nitơ trong 10 phút. Thêm $PdCl_2(dppf)_2$ (0,114 g, 0,156 mmol) vào và khử khí hỗn hợp này trong 10 phút nữa sau đó gia nhiệt đến 90 °C. Sau đó 3,5 giờ làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và làm phân bố giữa DCM (70 mL) và nước (70 mL). Tách các lớp này ra và rửa phân đoạn hữu cơ này bằng nước (50 mL) và nước muối (3 x 50 mL) và sau đó lọc qua cartridge tách pha. Cô dịch lọc hữu cơ dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô này là chất rắn màu đen. Chất trung gian boronat este được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà

không cần tinh chế tiếp. LC-MS: $[M+H]^+$ = 293 (lưu ý: khối lượng của este boronic không quan sát thấy – có thể là sản phẩm này bị thủy phân thành axit boronic trong các điều kiện LC-MS). Khử khí hỗn hợp gồm tert-butyl 2-[5-oxo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl] axetat thô (1,448 g, 3,87 mmol), 2,4,5-triclopyrimidin (0,670 mL, 5,84 mmol) và kali cacbonat (1,07 g, 7,74 mmol) trong 1,4-dioxan (30,0 mL, 351 mmol) và nước (10,0 mL, 555 mmol) bằng khí nitơ ở 40 °C. Sau 10 phút, thêm $Pd(Ph_3P)_4$ (0,150 g, 0,130 mmol) vào. Khử khí hỗn hợp này trong 10 phút nữa và sau đó gia nhiệt đến 90 °C. Sau 2 giờ làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và sau đó làm phân bố giữa EtOAc (75 mL) và nước (75 mL). Tách các lớp này ra và chiết sản phẩm thô bằng EtOAc (75 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (3 x 50 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô này ở dạng dầu màu sẫm (3,17 g). Nạp khô sản phẩm thô này trên silica và tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, (MeOH 1% trong DCM) 0 - 100% trong DCM). Tinh chế tiếp sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, EtOAc 0 - 100% trong các iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục là gôm màu da cam (0,729 g, 44%). LC-MS: $[M+H]^+$ = 395.

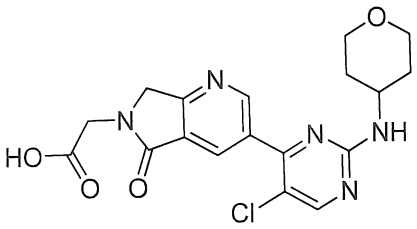
Chế phẩm 8: tert-butyl 2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)axetat



Làm hồi lưu hỗn hợp gồm *tert*-butyl 2-[3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]axetat (0,729 g, 1,697 mmol), oxan-4-amin (0,265 mL, 2,56 mmol) và DIPEA (0,740 mL, 4,24 mmol) trong EtOH (10 mL) trong 3 giờ. Thêm tiếp oxan-4-amin (0,1 mL, 0,966 mmol) và DIPEA (0,4 mL, 2,292 mmol) vào. Sau tổng 5 giờ thêm tiếp oxan-4-amin (0,1 mL, 0,966 mmol) và DIPEA (0,4 mL, 2,292 mmol) vào và làm hồi lưu hỗn hợp qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Phân bố phần cặn giữa EtOAc (40 mL) và nước (40 mL) và tách các lớp này ra. Chiết lớp nước này bằng EtOAc (40 mL) và rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (2 x 30 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất

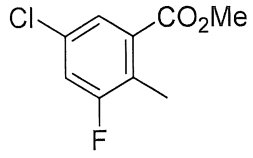
giảm thu được hợp chất nêu tại đề mục là bọt màu vàng đậm (0,758 g, 92%). LC-MS: $[M+H]^+ = 460$.

Chế phẩm 9: axit 2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)axetic



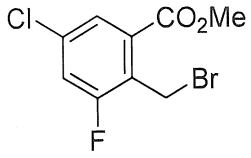
Thêm TFA (4,0 mL, 51,9 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)axetat (0,758 g, 1,566 mmol) trong DCM (20 mL, 311 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô dưới áp suất giảm, sau đó đun đồng sôi với toluen (3 x 30 mL). Nghiền nhỏ phần cặn bằng dietyl ete và lọc chất rắn tạo thành, rửa bằng dietyl ete (3 x 20 mL) và làm khô trong tủ sấy chân không ở 40°C thu được hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn màu be (0,607 g, 86%). LC-MS: $[M+H]^+ = 404$.

Chế phẩm 10: Metyl 5-clo-3-flo-2-metylbenzoat



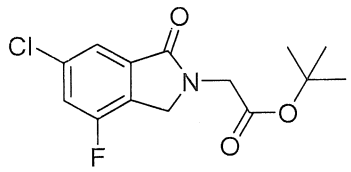
Thêm iodometan (1,04 mL, 16,6 mmol) vào huyền phù chứa axit 5-clo-3-flo-2-metylbenzoic (1,57 g, 8,3 mmol) và kali cacbonat (2,30 g, 16,6 mmol) trong DMF (30 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Thêm phần nữa kali cacbonat (1,15 g, 8,3 mmol) và iodometan (0,52 mL, 8,3 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp này bằng dietyl ete (50 mL) và nước (100 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng dietyl ete (2x20 mL). Gộp các pha hữu cơ gom lại với vật liệu thô được điều chế từ axit 5-clo-3-flo-2-metylbenzoic (0,50 g, 2,7 mmol) từ thí nghiệm thứ hai theo quy trình được mô tả ở trên. Rửa hỗn hợp này bằng nước muối (4x100 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng dầu màu xanh lá cây nhợt (2,18 g, 94%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7,64 (1H, dd), 7,62 (1H, s), 3,85 (3H, s), 2,35 (3H, d).

Chế phẩm 11: metyl 2-(bromometyl)-5-clo-3-flobenzoat



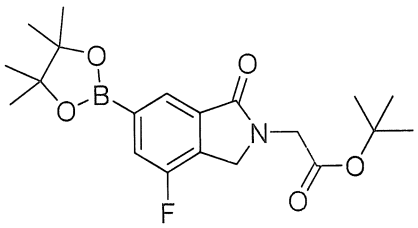
Thêm N-Bromosucxinimit (2,30 g, 12,9 mmol) và benzoyl peroxit (75%, 0,174 g, 0,54 mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-clo-3-flo-2-metylbenzoat (2,18 g, 10,8 mmol) trong clorofom (100 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 60°C và khuấy trong 18 giờ. Làm lạnh phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và thêm hexan (100 mL) vào. Loại bỏ kết tủa tạo thành bằng cách lọc và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, DCM 0-30% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng dầu không màu (2,34 g, hiệu suất 70%, độ tinh khiết 90%). 1H NMR (400 MHz, Clorofom-d) 7,80 (1H, t), 7,31 (1H, dd), 4,97 (2H, d), 3,99 (3H, s).

Chế phẩm 12: tert-butyl 2-(6-clo-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat



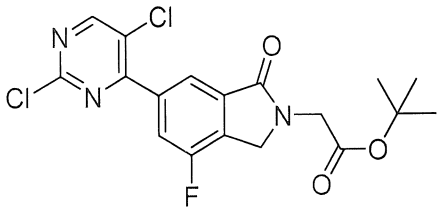
Thêm diisopropyletylamin (1,86 mL, 10,7 mmol) và metyl 2-(bromometyl)-5-clo-3-flobenzoat (1 g, 3,55 mmol) vào huyền phù chứa tert-butylglyxin hydroclorua (0,893 g, 5,33 mmol) trong axetonitril (20 mL). Gia nhiệt dung dịch tạo thành đến 75°C và khuấy trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và hòa tan phần cặn trong etyl axetat (15 mL) và axit clohydric 1 M (25 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (2x20 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (50 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-40% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn không màu (823 mg, 77%). LC-MS: $[M+Na]^+ = 322$.

Chế phẩm 13: tert-butyl 2-[4-flo-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat



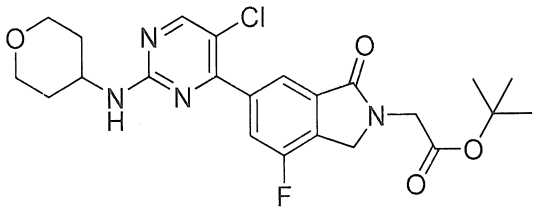
Nạp tert-butyl 2-(6-clo-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat (335 mg, 1,12 mmol), bis(pinacolato)diboron (341 mg, 1,34 mmol), kali axetat (329 mg, 3,35 mmol) và XPhos G3 (19 mg, 0,02 mmol) vào ống phản ứng. Tạo chân không ống này và nạp đầy lại bằng khí nitơ (3x). Thêm 1,4-dioxan (2,2 mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến 110°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (10 mL) và cho đi qua đệm Xelit, pha loãng bằng etyl axetat (50 mL) và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-50% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (467 mg, hiệu suất định lượng, độ tinh khiết 95%) là chất rắn không màu. LC-MS: $[M+Na]^+ = 414$.

Chế phẩm 14: tert-butyl 2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat



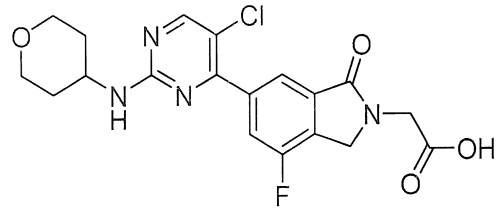
Khử khí hỗn hợp gồm tert-butyl 2-[4-flo-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat (200 mg, 0,51 mmol), 2,4,5-triclopyrimidin (0,086 mL, 0,77 mmol) trong hỗn hợp gồm 1,4-dioxan (1,2 mL) và dung dịch kali cacbonat 2 M trong nước (0,51 mL, 1,0 mmol) bằng khí nitơ trong 5 phút. Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (30 mg, 0,03 mmol) vào và tiếp tục khử khí trong 10 phút. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 90°C trong 2,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước (20 mL) và chiết bằng etyl axetat (3x15 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (30 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-40% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn không màu (139 mg, hiệu suất 61%, độ tinh khiết 93%). LC-MS: $[M+Na]^+ = 434$.

Chế phẩm 15: tert-butyl 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat



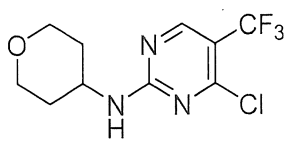
Gia nhiệt dung dịch chứa tert-butyl 2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat (139 mg, 0,34 mmol), oxan-4-amin (0,070 mL, 0,67 mmol) và diisopropyletylamin (0,15 mL, 0,85 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) đến 85°C và khuấy trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (10 mL) và nước (10 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (2x10 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng axit clohydric 1 M (30 mL), nước muối (30 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-70% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn không màu (102 mg, 62%). LC-MS: $[M+H]^+ = 477$.

Chế phẩm 16: axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic



Thêm axit trifloaxetic (0,8 mL, 10,4 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat (102 mg, 0,21 mmol) trong DCM (2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, đun đồng sôi với toluen (3 x 5 mL) và axetonitril (10 mL) thu được hợp chất nêu tại đề mục (93 mg, hiệu suất định lượng) là chất rắn không màu. LC-MS: $[M+H]^+ = 421$.

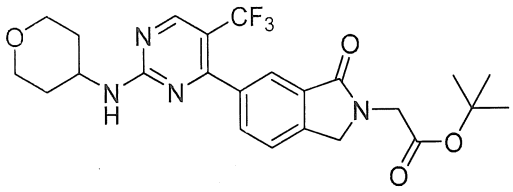
Chế phẩm 17: 4-clo-N-(oxan-4-yl)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-amin



Thêm dung dịch chứa oxan-4-amin (2,1 mL, 20,3 mmol) và diisopropyletylamin (4,25 mL, 23,9 mmol) trong THF (130 mL) vào dung dịch được khuấy chứa 2,4-diclo-5-

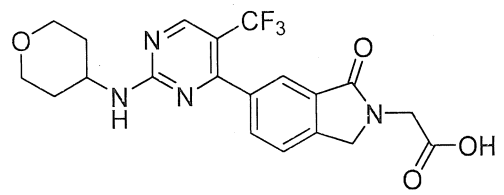
(triflometyl)pyrimidin (2,7 mL, 19,7 mmol) trong THF (130 mL) ở 0 °C. Để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-50% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,66 g, 29%) và chất đồng phân vị trí của nó 2-clo-N-(oxan-4-yl)-5-(triflometyl)pyrimidin-4-amin (1,23 g, 22%) ở dạng các chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8,63-8,53 (2H, m), 4,05-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,43-3,33 (2H, m), 1,84-1,74 (2H, m), 1,59-1,45 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+ = 284$.

Chế phẩm 18: tert-butyl 2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino]-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat



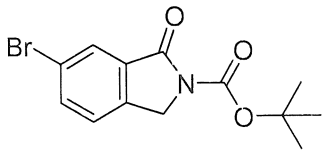
Khử khí hỗn hợp gồm tert-butyl 2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat (202 mg, 0,53 mmol), 4-clo-N-(oxan-4-yl)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-amin (224 mg, 0,80 mmol) và kali cacbonat (147 mg, 1,06 mmol) trong hỗn hợp gồm 1,4-dioxan (1,5 mL) và nước (0,5 mL) bằng khí nitơ trong 5 phút. Thêm XPhos Pd G3 (14 mg, 0,016 mmol) vào và tiếp tục khử khí trong 10 phút. Sau đó gia nhiệt phản ứng này đến 90°C trong 2 giờ. Làm lạnh phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (20 mL). Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 x 20 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (50 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-100% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng dầu không màu (142 mg, 35%). LC-MS: $[M+H]^+ = 493$.

Chế phẩm 19: axit 2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino]-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic



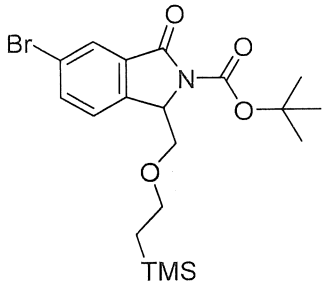
Thêm axit trifloaxetic (1 mL, 13,0 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino]-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat (135 mg, 0,26 mmol) trong DCM (4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không, đun đồng sôi với toluen (3 x 10 mL), nghiền nhỏ với dietyl ete, lọc và làm khô thu được hợp chất nêu tại đề mục (76 mg, 53%) là chất rắn không màu. LC-MS: $[M+H]^+ = 437$.

Chế phẩm 20: tert-butyl 6-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-carboxylat



Thêm di-*tert*-butyl dicacbonat (2,47 g, 11,3 mmol) vào huyền phù chứa 6-bromo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (2,00 g, 9,43 mmol), DMAP (0,058 g, 0,47 mmol) và trietylamin (1,58 mL, 11,3 mmol) trong DCM (50 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng dung dịch tạo thành với nước (50 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng DCM (2x50 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (100 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 50-100% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (2,44 g, 81%) là chất rắn không màu. LC-MS: $[M+Na]^+ = 334$.

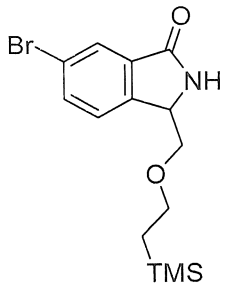
Chế phẩm 21: *tert*-butyl 5-bromo-3-oxo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-carboxylat



Thêm LiHMDS (1 M trong THF, 7,69 mL, 7,69 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 6-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-carboxylat (2,00 g, 6,41 mmol) trong THF (50 mL) ở −78 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ, sau đó làm ấm đến −50°C trong 10 phút và làm lạnh đến −78 °C. Thêm từng giọt 2-(Trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (2,27 mL, 12,8 mmol) vào và làm ấm hỗn hợp này đến 0°C trong khoảng thời gian 2 giờ.

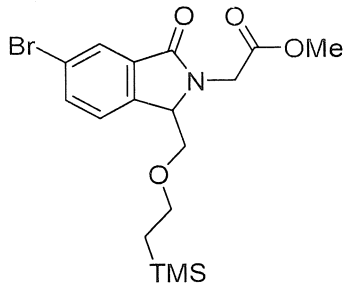
Dập tắt phản ứng bằng cách thêm vào hỗn hợp phản ứng dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (5 mL) và chiết bằng etyl axetat (3x30 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (30 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-15% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (950 mg, 33%) ở dạng dầu màu vàng. LC-MS: $[M+H]^+ = 464$.

Chế phẩm 22: 6-bromo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm từng giọt dung dịch chứa HCl (4 M trong 1,4-dioxan, 8 mL, 32 mmol) vào *tert*-butyl 5-bromo-3-oxo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-carboxylat (950 mg, 2,15 mmol) ở 0 °C. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút sau đó thêm vào dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (5 mL). Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (2x15 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối bão hòa (10 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (707 mg, 93%) ở dạng dầu màu vàng. LC-MS: $[M+H]^+ = 342$.

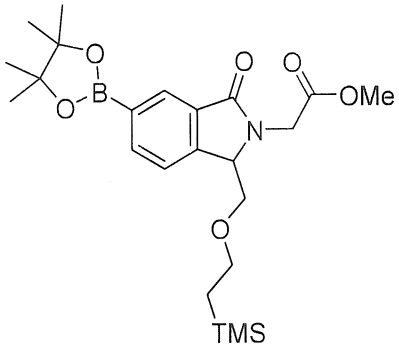
Chế phẩm 23: metyl 2-(5-bromo-3-oxo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat



Thêm natri hydrit (60% thể phân tán trong dầu khoáng, 99 mg, 2,5 mmol) vào dung dịch chứa 6-bromo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (707 mg, 2,07 mmol) trong THF (17 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút trước khi thêm metyl 2-bromoaxetat (0,27 mL, 2,48 mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt

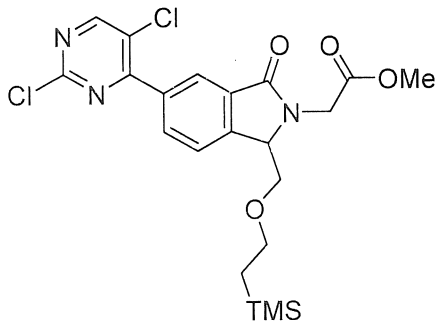
độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (5 mL) và chiết bằng etyl axetat (2x40 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (10 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-30% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (590 mg, 69%) ở dạng dầu màu vàng. LC-MS: $[M+Na]^+ = 436$.

Chế phẩm 24: metyl 2-[3-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat



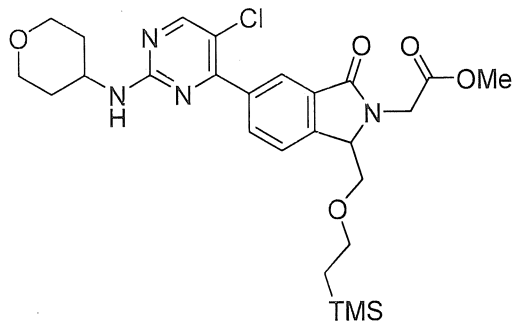
Nạp metyl 2-(5-bromo-3-oxo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat (600 mg, 1,45 mmol), bis(pinacolato)diboron (441 mg, 1,74 mmol), kali axetat (426 mg, 4,34 mmol) và XPhos Pd G3 (25 mg, 0,029 mmol) vào ống phản ứng. Tạo chân không ống này và nạp đầy lại bằng khí nitơ (3x). Thêm 1,4-Dioxan (2,9 mL) vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến 90°C trong 1 giờ. Làm lạnh phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat (10 mL), sau đó cho đi qua đệm Xelit, pha loãng bằng etyl axetat (30 mL). Sau khi cô dịch lọc, tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-40% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (635 mg, 91%) ở dạng dầu không màu. LC-MS: $[M+Na]^+ = 484$.

Chế phẩm 25: metyl 2-[5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-3-oxo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat



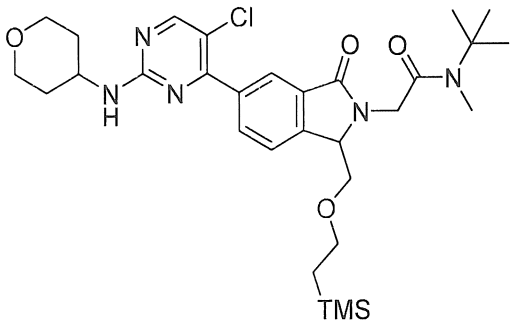
Khử khí hỗn hợp gồm metyl 2-[3-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat (640 mg, 1,39 mmol), 2,4,5-triclopyrimidin (0,233 mL, 2,08 mmol) trong hỗn hợp gồm 1,4-dioxan (3,5 mL) và dung dịch kali cacbonat 2 M trong nước (1,39 mL, 2,77 mmol) bằng khí nitơ trong 5 phút. Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (80 mg, 0,069 mmol) vào và tiếp tục khử khí trong 10 phút. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 90°C trong 2,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước (20 mL) và chiết bằng etyl axetat (3x15 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (30 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-40% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (370 mg, 54%) ở dạng dầu màu vàng. LC-MS: $[M+Na]^+ = 504$.

Chế phẩm 26: metyl 2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-oxo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat



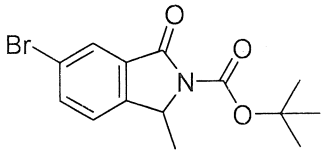
Gia nhiệt dung dịch chứa metyl 2-[5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-3-oxo-1-{[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat (200 mg, 0,415 mmol), oxan-4-amin (0,086 mL, 0,83 mmol) và diisopropyletylamin (0,18 mL, 1,04 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL) đến 85°C và khuấy trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (10 mL) và nước (10 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (2x10 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng axit clohydric 1 M (30 mL), nước muối (30 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-70% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (150 mg, 66%) là chất rắn không màu. LC-MS: $[M+H]^+ = 547$.

Chế phẩm 27: N-tert-butyl-2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-oxo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit



Thêm dung dịch chứa lithi hydroxit (1 M trong nước, 0,091 mL, 0,091 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-oxo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat (50 mg, 0,091 mmol) trong THF (1,4 mL) và nước (0,4 mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (10 mL) và nước (5 mL). Tách các pha này ra và axit hóa pha nước bằng axit clohydric 1 M đến độ pH ~3. Thu hồi kết tủa không màu tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng nước (5 mL) và làm khô trong chân không. Tạo huyền phù phần cặn trong DCM (1,8 mL) và DMF (0,2 mL). Thêm HATU (42 mg, 0,11 mmol) và diisopropyletylamin (0,048 mL, 0,27 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, trước khi thêm N-tert-butyl-metylamin (0,012 mL, 0,10 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi pha loãng bằng etyl axetat (10 mL) và nước (15 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (2x10 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng axit clohydric 1 M (50 mL), dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (50 mL), nước muối (3x50 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn màu trắng nhờ (50 mg, hiệu suất 82%, độ tinh khiết 90%). LC-MS: $[M+H]^+ = 602$.

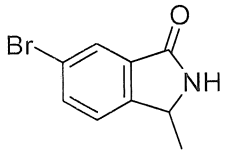
Chế phẩm 28: *tert*-butyl 5-bromo-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-carboxylat



Thêm LiHMDS (1M trong THF, 3,52 mL, 3,52 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 6-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-carboxylat (chế phẩm 20) (1,00 g, 3,20 mmol) trong THF (15 mL) ở −78 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ trước khi thêm iodometan (0,22 mL, 3,5 mmol) vào. Để hỗn hợp này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và

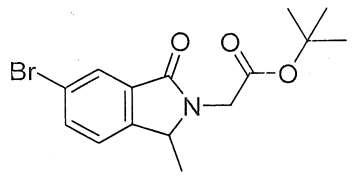
khuấy trong 45 phút. Thêm dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (20 mL) và etyl axetat (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (20 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (30 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-20% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (332 mg, 31%) là chất rắn không màu. LC-MS: $[M-tBu+H]^+ = 270$.

Chế phẩm 29: 6-bromo-3-metyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



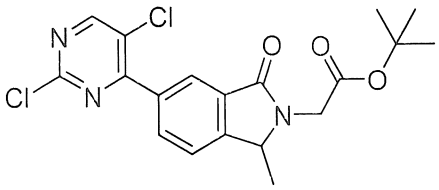
Thêm axit trifloaxetic (0,50 mL, 6,5 mmol) vào hỗn hợp gồm tert-butyl 5-bromo-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-carboxylat (330 mg, 0,991 mmol) trong DCM (5 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Cô hỗn hợp này trong chân không và đun đồng sôi với toluen (2x5 mL). Hòa tan phần cặn trong etyl axetat (10 mL) và thêm dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (10 mL) vào. Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (10 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (174 mg, 75%) là chất rắn không màu. LC-MS: $[M+H]^+ = 226$.

Chế phẩm 30: *tert*-butyl 2-(5-bromo-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat



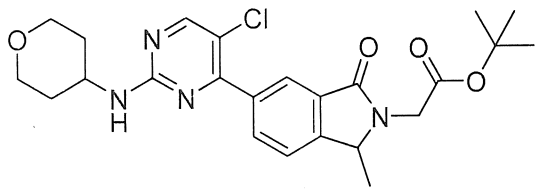
Được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 1 từ 6-bromo-3-metyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (170 mg, 0,752 mmol) và tert-butyl 2-bromoaxetat (0,13 mL, 0,90 mmol). Hợp chất nêu tại đề mục (218 mg, 80%) thu được là chất rắn không màu. LC-MS: $[M-tBu+H]^+ = 284$.

Chế phẩm 31: tert-butyl 2-[5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat



Khử khí hỗn hợp gồm tert-butyl 2-(5-bromo-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat (215 mg, 0,632 mmol), kali axetat (186 mg, 1,90 mmol) trong 1,4-dioxan (4 mL) bằng khí nitơ trong 10 phút trước khi thêm bis(pinacolato)diboron (193 mg, 0,758 mmol) và $PdCl_2(dppf)_2$ (23 mg, 0,032 mmol) vào. Gia nhiệt phản ứng đến 100°C trong môi trường khí nitơ trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (20 mL) và nước (20 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (2x20 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (50 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Hòa tan phần cặn trong 1,4-dioxan (1 mL) và thêm vào hỗn hợp đã khử khí gồm 2,4,5-triclopyrimidin (85 mg, 0,47 mmol) và kali cacbonat (86 mg, 0,62 mmol) trong hỗn hợp gồm 1,4-dioxan (3 mL) và nước (1 mL). Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (18 mg, 0,016 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến 100°C trong môi trường khí nitơ trong 18 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat (20 mL) và nước (20 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (2x20 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (25 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-40% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (34 mg, 26%) là chất rắn không màu. LC-MS: $[M-tBu+H]^+ = 352$.

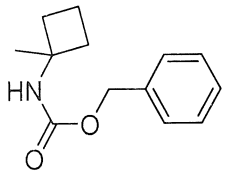
Chế phẩm 32: tert-butyl 2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat



Gia nhiệt hỗn hợp gồm tert-butyl 2-[5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat (32 mg, 0,078 mmol), oxan-4-amin (0,012 mL, 0,12 mmol) và diisopropyletylamin (0,041 mL, 0,24 mmol) trong etanol (0,75 mL) đến 80°C trong 3 ngày. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (10 mL) và nước (10 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (2x10 mL). Làm khô các pha

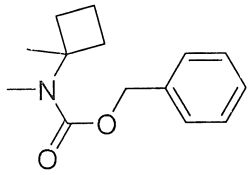
hữu cơ gom lại ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, metanol 0-3% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (22 mg, hiệu suất 50%, độ tinh khiết 85%) là chất rắn không màu. LC-MS: $[M+H]^+ = 473$.

Chế phẩm 33: Benzyl (1-metylxyclobutyl)carbamat



Thêm DIPEA (474 µl, 2,71 mmol) vào dung dịch chứa 1-metylxyclobutanamin hydroclorua (150 mg, 1,233 mmol) trong THF (20 mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 10 phút. Thêm từng giọt benzyl cloroformat (194 µl, 1,357 mmol) vào và để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và pha loãng chất rắn này bằng EtOAc (50 mL), tiếp đó rửa bằng HCl 1M (50 mL), dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL), nước muối (50 mL), và làm khô qua bộ tách pha kỵ nước. Cô dịch chiết hữu cơ trong chân không thu được benzyl (1-metylxyclobutyl)carbamat (288 mg, 72% (độ tinh khiết 68%)) ở dạng dầu màu vàng nhợt. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,47 - 7,30 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,88 (br. s, 1H), 2,34 - 2,30 (m, 2H), 2,00 - 1,93 (m, 2H), 1,79 - 1,76 (m, 2H), 1,44 (s, 3H); (benzyl cloroformat 32 % trọng lượng).

Chế phẩm 34: Benzyl metyl(1-metylxyclobutyl)carbamat



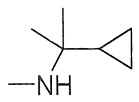
Thêm từng phần natri hydrit (60% trong dầu khoáng, 79 mg, 1,97 mmol) vào dung dịch chứa benzyl (1-metylxyclobutyl)carbamat (288 mg, 1,313 mmol) trong DMF (2 mL) ở 0°C và thêm từng giọt metyl iodua (99 µl, 1,576 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó pha loãng bằng EtOAc (5 mL), rửa bằng nước (4 x 10 mL), nước muối (10 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 4 g, etyl axetat 0-25% trong iso-hexan) thu được benzyl metyl(1-metylxyclobutyl)carbamat (154 mg, 50%) ở dạng

dầu trong không màu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,36 - 7,30 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,25 - 2,22 (m, 2H), 1,93 - 1,91 (m, 2H), 1,67 - 1,64 (m, 2H), 1,34 (s, 3H).

Chế phẩm 35: N,1-Dimetylxyclobutan-1-amin

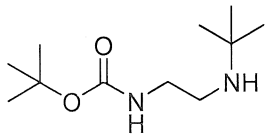
Hydro hóa dung dịch chứa benzyl metyl(1-metylxyclobutyl)carbamat (154 mg, 0,660 mmol) trong EtOAc (6 mL) trong thiết bị H-cube (Pd 10%-C, Chế độ đầy H_2, nhiệt độ trong phòng, 1 mL/phút) trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng này được sử dụng mà không cần xử lý tiếp trong bước tiếp theo.

Chế phẩm 36: 2-xyclopropyl-N-metylpropan-2-amin



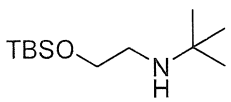
Được điều chế từ 2-xyclopropylpropan-2-amin tiếp đó quy trình tương tự/giống như được mô tả trong các Quy trình Điều chế 33-35.

Chế phẩm 37: tert-butyl (2-(tert-butylamino)etyl)carbamat



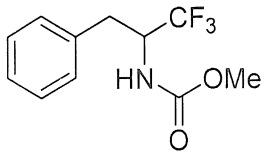
Xử lý thể huyền phù được khuấy chứa các hạt dây phân tử cỡ 4Å (~2 g) trong DMF (6 ml) với xezi hydroxit monohydrat (1148 mg, 6,84 mmol) và khuấy trong 10 phút. Xử lý thể huyền phù này với tert-butylamin (718 µl, 6,84 mmol) và khuấy trong 30 phút. Thêm tert-butyl (2-bromoetyl)carbamat (1800 mg, 8,03 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này qua đêm, sau đó lọc. Làm bay hơi dịch lọc và hòa tan phần cặn trong ete (20 ml), tiếp đó rửa bằng nước muối (20 ml), nước (20 ml) sau đó làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi thu được tert-butyl (2-(tert-butylamino)etyl)carbamat (680 mg, 1,572 mmol, 23,0%) ở dạng dầu màu vàng nhợt. LC-MS: $[M+H]^+ = 217$.

Chế phẩm 38: N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2-metylpropan-2-amin



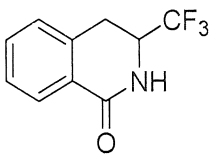
Thêm TBDMSCl (577 mg, 3,83 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2-(tert-butylamino)etanol (305 mg, 2,55 mmol) và imidazol (521 mg, 7,65 mmol) trong DMF (6 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm lượng nữa imidazol (521 mg, 7,65 mmol) vào, tiếp theo là TBDMS-Cl (577 mg, 3,83 mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (30 mL), rửa bằng nước (3 x 30 mL) và nước muối (30 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2-metylpropan-2-amin thô ở dạng dầu (104 mg, 17%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 3,58 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 1,16 (br. s, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Chế phẩm 39: metyl (1,1,1-triflo-3-phenylpropan-2-yl)carbamat



Thêm từng giọt metyl cloroformat (0,343 mL, 4,44 mmol) vào dung dịch chứa 1,1,1-triflo-3-phenylpropan-2-amin (840 mg, 4,44 mmol) và pyridin (1,44 mL, 17,8 mmol) trong clorofom (80 mL) ở 0 °C. Làm ấm dung dịch này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Thêm từ từ nước đá (30 mL) vào hỗn hợp này và khuấy dung dịch này trong 15 phút. Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng clorofom (2x30 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng axit clohydric 3 M (2x50 mL) và nước muối (30 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Kết tinh lại từ iso-hexan thu được hợp chất nêu tại đề mục (906 mg, 3,59 mmol, 81%) là các tinh thể hình kim không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7,94 (1H, d), 7,34-7,28 (4H, m), 7,27-7,19 (1H, m), 4,47-4,31 (1H, m), 3,46 (3H, s), 3,04 (1H, dd), 2,77 (1H, dd).

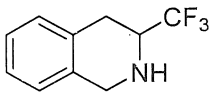
Chế phẩm 40: 3-(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



Gia nhiệt dung dịch chứa metyl (1,1,1-triflo-3-phenylpropan-2-yl)carbamat (550 mg, 2,23 mmol) trong axit polyphosphoric (14,2 g, 145 mmol) đến 140°C trong 1 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước đá (40 mL) và chiết bằng clorofom (3x25 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước (20 mL), nước muối (20 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong

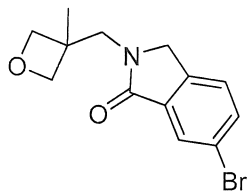
chân không. Kết tinh lại từ *iso*-hexan thu được hợp chất nêu tại đề mục (232 mg, 48%) là các tinh thể hình kim không màu. LC-MS: $[M+H]^+ = 216$.

Chế phẩm 41: 3-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin



Thêm từng giọt dung dịch chứa 3-(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (200 mg, 0,93 mmol) trong THF (15 mL) vào dung dịch chứa phức boran THF (1 M trong THF, 6,5 mL, 6,5 mmol) trong THF (15 mL). Gia nhiệt phản ứng đến 70°C trong 2 giờ, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Thêm metanol (5 mL) vào và cô hỗn hợp này trong chân không. Hòa tan phần cặn trong metanol (20 mL) và axit clohydric 6 M (20 mL) và gia nhiệt đến 65°C trong 2 giờ, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bazơ hóa dung dịch này đến độ pH 10 bằng dung dịch natri hydroxit 10%. Chiết hỗn hợp này bằng DCM (3x20 mL) và rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong metanol (2 mL) và nạp vào cột SCX (2 g). Rửa cột bằng metanol và sau đó pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong metanol. Cô hỗn hợp này trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (125 mg, 67%) là chất rắn màu nâu vàng. LC-MS: $[M+H]^+ = 202$.

Chế phẩm 42: 6-bromo-2-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

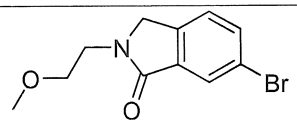
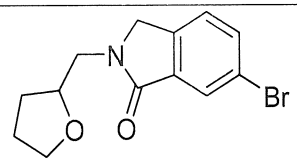
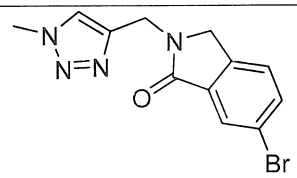
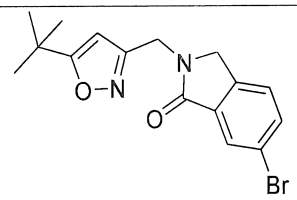
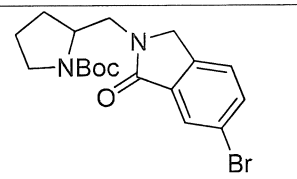


Làm lạnh thể huyền phù được khuấy chứa 6-bromo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (300 mg, 1,42 mmol) trong DMF (4 mL) trong bể nước đá và xử lý với natri hydrit (60% thể phân tán trong dầu khoáng, 68 mg, 1,70 mmol) và khuấy và làm nguội trong 15 phút. Xử lý hỗn hợp này với 3-(bromometyl)-3-metyloxetan (280 mg, 1,70 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Thêm nước muối (20 mL) vào và chiết sản phẩm thô bằng etyl axetat (2x 20 mL). Rửa các dịch chiết gom lại bằng nước muối (20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl

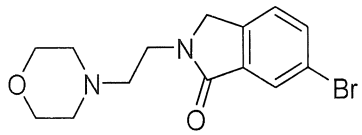
axetat 20-100% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (342 mg, 81%) là chất rắn màu vàng. LC-MS: $[M+H]^+$ = 296/ 298.

Các chế phẩm 43-47

Được điều chế theo quy trình tương tự/giống như được mô tả cho Chế phẩm 42:

Chế phẩm	Cấu trúc	Tên	MS: $[M+H]^+$
43		6-bromo-2-(2-metoxyetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	270/ 272
44		6-bromo-2-[(oxolan-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	296/ 298
45		6-bromo-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	307/ 309
46		6-bromo-2-[(5-tert-butyl-1,2-oxazol-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	349/ 351
47		tert-butyl 2-[(6-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat	295/ 297 [M-BOC+H]$^+$

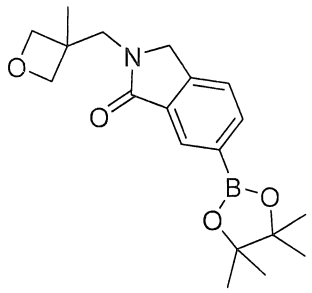
Chế phẩm 48: 6-bromo-2-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm natri hydrit (60% thể phân tán trong dầu khoáng, 34 mg, 1,40 mmol) vào huyền phù chứa 6-bromo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (250 mg, 1,18 mmol) trong DMF (5 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 5 phút sau khi sự thoát khí hydro dừng lại. Thêm 4-(2-bromoetyl)morpholin (0,18 mL, 1,3 mmol) vào dung dịch màu nâu tạo thành và khuấy

hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat và chuyển vào phễu tách. Thêm nước vào và chiết sản phẩm thô bằng etyl axetat. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Nghiền nhỏ phần cặn bằng hỗn hợp gồm dietyl ete và *iso*-hexan và lọc kết tủa tạo thành, rửa bằng iso-hexan và làm khô dưới điều kiện hút thu được hợp chất nêu tại đề mục (196 mg, 50%) là chất rắn màu vàng nhợt. LC-MS: $[M+H]^+ = 325/327$.

Chế phẩm 49: 2-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

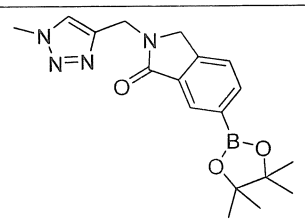
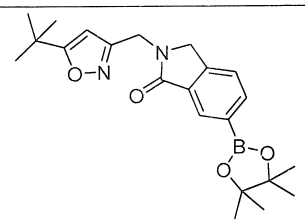
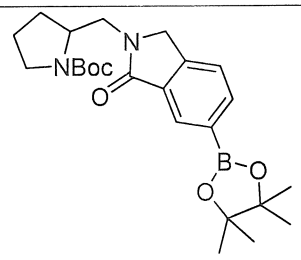


Khử khí hỗn hợp gồm 6-bromo-2-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (338 mg, 1,14 mmol), kali axetat (336 mg, 3,42 mmol) và bis(pinacolato)diboron (348 mg, 1,37 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) bằng khí nitơ ở 40°C trong 10 phút. Xử lý hỗn hợp này với $PdCl_2(dppf)_2$ (42 mg, 0,057 mmol), khử khí thêm 10 phút nữa và khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Để hỗn hợp này nguội, pha loãng bằng etyl axetat (20 mL), rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Nghiền nhỏ phần cặn bằng hỗn hợp gồm ete (10 mL) và iso-hexan (10 mL) và thu hồi kết tủa tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng iso-hexan (20 mL) và làm khô thu được hợp chất nêu tại đề mục (326 mg, 82%) là bột màu nâu sô-cô-la. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LC-MS: $[M+H]^+ = 344$.

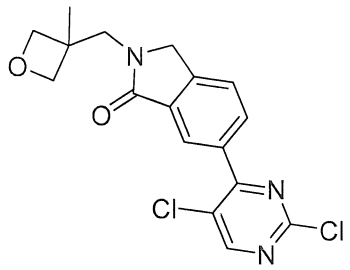
Các chế phẩm 50-52

Được điều chế theo quy trình tương tự/giống với quy trình được mô tả ở trên cho Chế phẩm 49:

Chế phẩm	Cấu trúc	Tên	MS: $[M+H]^+$

50		2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	355
51		2-[(5-tert-butyl-1,2-oxazol-3-yl)metyl]-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	397
52		tert-butyl 2-{[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrolidin-1-carboxylat	343 [M−Boc+H]$^+$

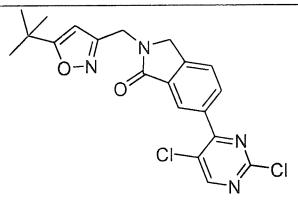
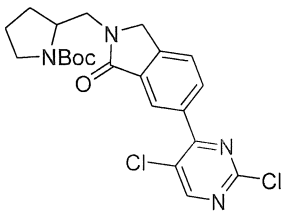
Chế phẩm 53: 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



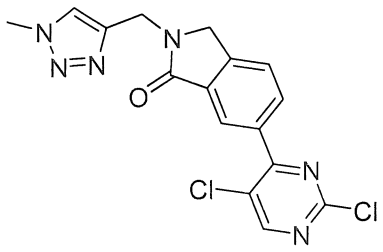
Khuấy hỗn hợp gồm 2-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (326 mg, 0,95 mmol), 2,4,5-triclopyrimidin (261 mg, 1,43 mmol), dung dịch kali cacbonat 2 M trong nước (0,95 mL, 1,9 mmol) và 1,4-dioxan (10 mL) và khử khí bằng khí nitơ ở 40°C trong 10 phút, xử lý với $Pd(PPh_3)_4$ (55 mg, 0,048 mmol) và khử khí thêm 10 phút nữa. Khuấy hỗn hợp này ở 90°C trong 5 giờ, để nguội và pha loãng bằng nước (20 mL). Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3x 20 mL) và rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (20 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 10-100% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (252 mg, 73%) là chất rắn màu da cam. LC-MS: $[M+H]^+ = 364$.

Các chế phẩm 54-55

Được điều chế theo quy trình tương tự/giống với quy trình được mô tả cho Chế phẩm 53:

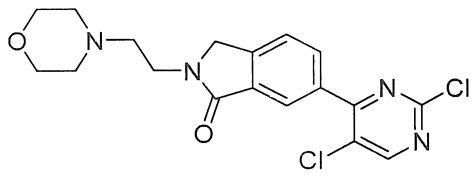
Chế phẩm	Cấu trúc	Tên	MS: $[M+H]^+$
54		2-[(5-tert-butyl-1,2-oxazol-3-yl)metyl]-6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	417
55		tert-butyl 2-{[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrolidin-1-carboxylat	363 [M−Boc+H]$^+$

Chế phẩm 56: 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Xử lý hỗn hợp gồm 2,4,5-triclopyrimidin (179 mg, 0,98 mmol), 2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (231 mg, 0,65 mmol) và S-Phos Pd G3 (3 mg, 0,004 mmol) trong 1,4-dioxan (8 mL) với dung dịch natri cacbonat 1 M trong nước (2 mL, 2 mmol) được khử khí bằng khí nitơ trong 10 phút và khuấy ở 50°C trong 1,5 giờ. Để hỗn hợp này nguội và làm phân bố giữa etyl axetat (20 mL) và nước muối (20 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (15 mL). Làm khô các pha hữu cơ gom lại (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, metanol 0-5% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (223 mg, 82%) là chất rắn màu vàng. LC-MS: $[M+H]^+ = 375$.

Chế phẩm 57: 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

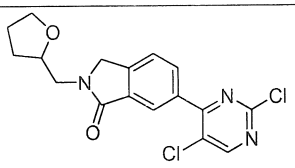
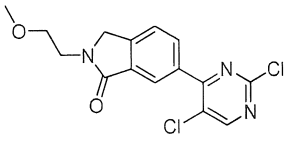


Thêm bis(pinacolato)diboron (178 mg, 0,70 mmol), tiếp theo là $PdCl_2(dppf)_2$ (24 mg, 0,029 mmol) vào hỗn hợp được khử khí (sục khí nitơ) chứa 6-bromo-2-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (190 mg, 0,58 mmol) và kali axetat (172 mg, 1,75 mmol) trong 1,4-dioxan (4 mL) và khuấy hỗn hợp này ở 100°C trong 1,5 giờ. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat và nước. Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không thu được 2-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on thô. Sản phẩm này được sử dụng và mô tả đặc điểm trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. Thêm dung dịch chứa vật liệu này (210 mg, 0,56 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) tiếp theo là $Pd(PPh_3)_4$ (33 mg, 0,028 mmol) vào hỗn hợp được khử khí (sục khí nitơ) chứa 2,4,5-triclopyrimidin (155 mg, 0,85 mmol) và kali cacbonat (156 mg, 1,13 mmol) trong 1,4-dioxan/H_2O (3:1, 8 mL) và khuấy hỗn hợp này ở 100°C trong môi trường khí nitơ trong 1,5 giờ. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat, sau đó chuyển vào phễu tách. Thêm nước vào và chiết sản phẩm thô bằng etyl axetat. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, MeOH 0 – 10% trong DCM sau đó [NH_3 1% trong MeOH] 10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (113 mg, 49%) ở dạng dầu màu da cam. LC-MS: $[M+H]^+$ = 393.

Các chế phẩm 58-59

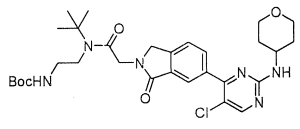
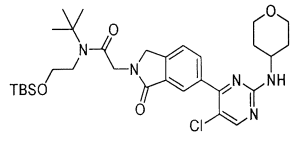
Được điều chế theo quy trình tương tự/giống với quy trình được mô tả cho Chế phẩm 57:

Chế phẩm	Cấu trúc	Tên	MS: $[M+H]^+$

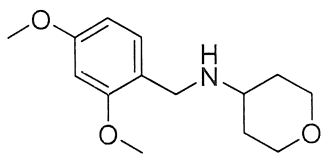
58		6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-[(oxolan-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	364
59		6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-(2-metoxyetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	338

Các chế phẩm 60-61

Được điều chế từ các amin tương ứng (các chế phẩm 37 và 38 tương ứng) tiếp đó quy trình tương tự/giống với quy trình được mô tả cho ví dụ 2:

Chế phẩm	Cấu trúc	Tên	MS: $[M+H]^+$
60		tert-butyl N-{2-[N-tert-butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamido]etyl}carbamat	501 [M-Boc+H]+
61		N-tert-butyl-N-{2-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]etyl}-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit	616

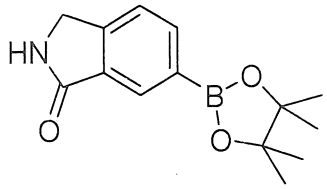
Chế phẩm 62: N-[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl]oxan-4-amin



Khuấy dung dịch chứa oxan-4-amin (1,67 g, 16,6 mmol) và 2,4-dimetoxybenzaldehyt (2,50 g, 15,0 mmol) trong diclometan (25 mL) trong 1 giờ, xử lý với natri triaxetoxyborohydrit (3,19 g, 15,0 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng diclometan (30 mL), rửa bằng dung dịch natri

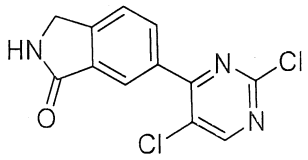
bicacbonat trong nước bão hòa (50 mL), tiếp theo là nước muối (50 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 0-5% dung dịch amoniac metanolic 7M trong diclometan) thu được N-(2,4-dimetoxybenzyl)oxan-4-amin (2,68 g, 67%) ở dạng dầu màu vàng nhợt. LC-MS: $[M+H]^+$ =252.

Chế phẩm 63: 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Khử khí hỗn hợp được khuấy chứa 6-bromo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (780 mg, 3,68 mmol), bis(pinacolato)diboron (1,089 g, 4,28 mmol) và kali axetat (1,26 g, 12,87 mmol) trong 1,4-dioxan khan (12 mL) bằng khí nitơ trong 5 phút. Sau đó thêm phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (150 mg, 0,18 mmol) vào và gia nhiệt phản ứng trong môi trường khí nitơ ở 100°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc (x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,1 g, 115%) hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. MS: $[M+H]^+$ = 260.

Chế phẩm 64: 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

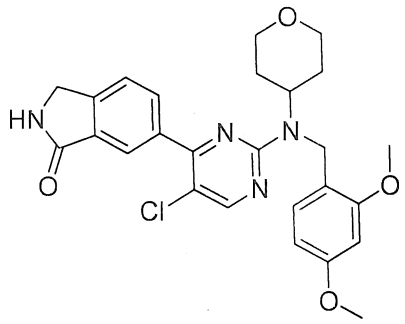


Xử lý hỗn hợp gồm 2,4,5-triclopyrimidin (5,25 g, 28,6 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (5,25 g, 20,3 mmol) và S-Phos Pd G3 (79 mg, 0,10 mmol) trong 1,4-dioxan (250 mL) với dung dịch natri cacbonat 1M (60,8 mL, 60,8 mmol), được khử khí bằng khí nitơ trong 10 phút và khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Phân bố hỗn hợp này giữa etyl axetat (250 mL) và nước (250 mL) và lọc thể huyền phù tạo thành. Tạo huyền phù chất rắn trong etyl axetat và khuấy hỗn hợp này trong 3

ngày. Lọc kết tủa, rửa bằng etyl axetat và làm khô đến hợp chất nêu tại đề mục (7,11 g, 125%) là chất rắn màu nâu. LC-MS: $[M+H]^+ = 280$.

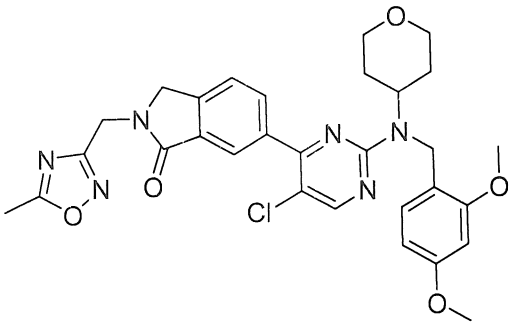
Các lưu ý: Không thu được thêm sản phẩm từ dịch lọc hai pha nữa. Hiệu suất thu là trên 100%, có thể là do sự có mặt cả các muối vô cơ và/hoặc nước như kết quả phân tích ^1H NMR cho sản phẩm này không cho thấy có nhiễm tạp chất là các chất hữu cơ.

Chế phẩm 65: 6-(5-clo-2-{[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl](oxan-4-yl)amino}pyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



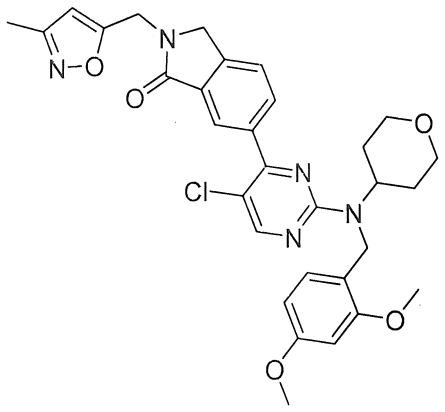
Gia nhiệt thể huyền phù được khuấy chứa 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (1,00 g, 3,57 mmol), N-[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl]oxan-4-amin (0,987 g, 3,93 mmol) và diisopropyletylamin (1,25 mL, 7,16 mmol) trong sulfolan (10 mL) đến 100°C trong 18 giờ. Để hỗn hợp này nguội và làm phân bố giữa nước (75 mL) và etyl axetat (75 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (2x50 mL). Thêm nước muối (50 mL) vào các pha hữu cơ gom lại và lọc hỗn hợp này. Tách các pha từ dịch lọc này và rửa các dịch chiết hữu cơ bằng nước (6x50 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 20-100% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (504 mg, 28%) ở dạng bọt màu vàng. LC-MS: $[M+H]^+ = 495$.

Chế phẩm 66: 6-(5-clo-2-{[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl](oxan-4-yl)amino}pyrimidin-4-yl)-2-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Làm lạnh dung dịch chứa 6-(5-clo-2-{[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl](oxan-4-yl)amino}pyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (50 mg, 0,10 mmol) trong THF (0,5 mL) đến −78°C và xử lý với lithi bis(trimetylsilyl)amit (1 M trong THF, 0,15 mL, 0,15 mmol). Khuấy dung dịch này trong 30 phút, sau đó xử lý với 3-(clometyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol (20 mg, 0,15 mmol), và để hỗn hợp này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Thêm phần nữa lithi bis(trimetylsilyl)amit (1 M trong THF, 0,15 mL, 0,15 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút, trước khi thêm 3-(clometyl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol (10 mg, 0,075 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ. Xử lý hỗn hợp này với tetrabutylamoni iodua (3 mg, 0,008 mmol) và khuấy trong 3 ngày. Thêm nước muối (5 mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3x5 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (5 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 10-100% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (11 mg, 0,015 mmol, 15%) ở dạng thủy tinh màu vàng. LC-MS: $[M+H]^+$ =591.

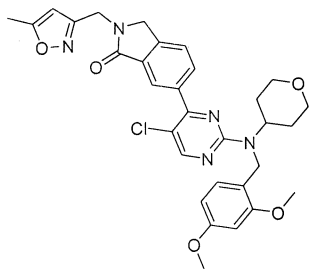
Chế phẩm 67: 6-(5-clo-2-{[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl](oxan-4-yl)amino}pyrimidin-4-yl)-2-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

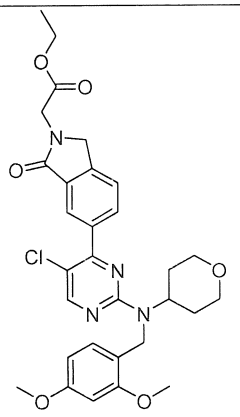


Làm lạnh thể huyền phù được khuấy chứa 6-(5-clo-2-{[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl](oxan-4-yl)amino}pyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (100 mg, 0,20 mmol) trong THF (2 mL) đến −78°C và xử lý với lithi bis(trimetylsilyl)amit (1 M trong THF, 0,3 mL, 0,3 mmol). Khuấy thể huyền phù thu được này trong 15 phút trước khi thêm 5-(bromometyl)-3-metylisoxazol (53 mg, 0,30 mmol) vào. Để thể huyền phù thu được ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy dung dịch màu da cam thu được trong 18 giờ. Xử lý hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng với 5-(bromometyl)-3-metylisoxazol bổ sung (53 mg, 0,30 mmol) và khuấy trong 5 giờ. Thêm lithi bis(trimetylsilyl)amit (1M trong THF, 0,15 mL, 0,15 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong 15 phút trước khi thêm 5-(bromometyl)-3-metylisoxazol (53 mg, 0,30 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong 3 ngày. Thêm nước muối (5 mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3x5 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (5 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 10-100% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (79 mg, 67%) ở dạng bọt màu vàng. LC-MS: $[M+H]^+$ =590.

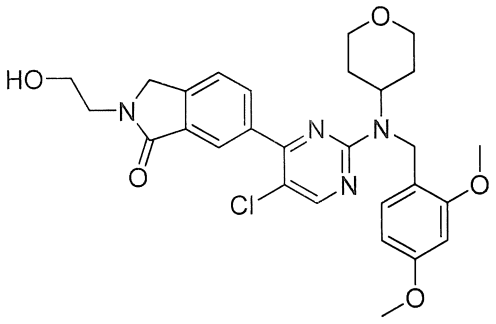
Các chế phẩm 68-69

Được điều chế theo quy trình tương tự/giống với quy trình được mô tả để điều chế chế phẩm 67:

Chế phẩm	Cấu trúc	Tên	MS: $[M+H]^+$
68		6-(5-clo-2-{[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl](oxan-4-yl)amino}pyrimidin-4-yl)-2-[(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	590

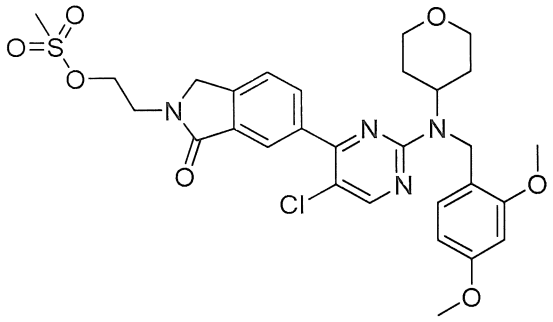
69		etyl 2-[6-(5-clo-2-{[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl](oxan-4-yl)amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat	581

Chế phẩm 70: 6-(5-clo-2-{[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl](oxan-4-yl)amino}pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



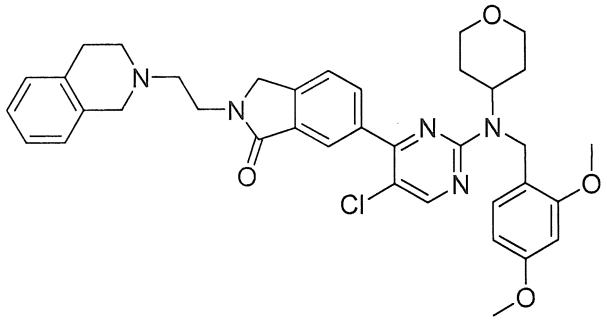
Hòa tan etyl 2-[6-(5-clo-2-{[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl](oxan-4-yl)amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat (0,285 g, 0,49 mmol) trong MeOH khan (2,5 mL) và làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C. Thêm lithi borohydrit (2 M trong THF, 1,3 mL, 2,6 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng metanol (2 mL) và khuấy trong 2 giờ. Thêm dung dịch amoni clorua bão hòa (30 mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3x30 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (3x20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,228 g, 88%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LC-MS: $[M+H]^+ = 539$.

Chế phẩm 71: 2-[6-(5-clo-2-{[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl](oxan-4-yl)amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]etyl metansulfonat



Thêm trietylamin (0,11 mL, 0,79 mmol) tiếp theo là metansulfonyl clorua (0,045 mL, 0,58 mmol) vào dung dịch chứa 6-(5-clo-2-{[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl](oxan-4-yl)amino}pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (0,228 g, 0,39 mmol) trong DCM (4,0 mL) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa DCM (30 mL) và dung dịch amoni clorua bão hòa (30 mL). Tách các pha này ra và Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (20 mL), nước (2x20 mL) và nước muối (2x20 mL). Lọc pha hữu cơ qua cartridge tách pha và sau đó cô thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,220 g, 88%) ở dạng bọt không màu. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LC-MS: $[M+H]^+ = 617$.

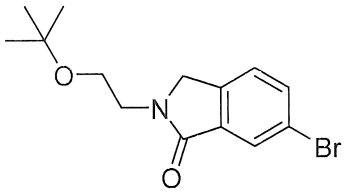
Chế phẩm 72: 6-(5-clo-2-{[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl](oxan-4-yl)amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm trietylamin (0,017 mL, 0,12 mmol) và 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,013 mL, 0,10 mmol) vào dung dịch chứa 2-[6-(5-clo-2-{[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl](oxan-4-yl)amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]etyl metansulfonat (51 mg, 0,080 mmol) trong axetonitril (1,0 mL) trong lọ nhỏ vi sóng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng bằng vi sóng (CEM, 100 °C, Công suất nguồn tối đa = 200 W, Áp suất tối đa = 200 psi) trong 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp

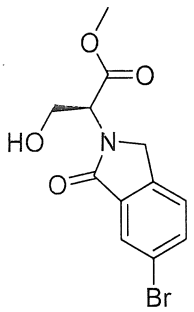
sắc ký (SiO_2, metanol 0-5% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (54 mg, 103%) ở dạng gôm màu vàng. LC-MS: $[M+H]^+$ = 654.

Chế phẩm 73: 6-bromo-2-[2-(tert-butoxy)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



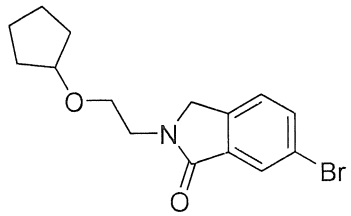
Khuấy hỗn hợp gồm metyl 5-bromo-2-(bromometyl)benzoat (300 mg, 0,97 mmol), 2-(tert-butoxy)etanamin (171 mg, 1,46 mmol) và DIPEA (0,51 mL, 2,2 mmol) trong MeCN (5 mL) ở 75°C trong 3 ngày. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat, sau đó chuyển vào phễu tách. Thêm HCl 1N vào và chiết sản phẩm thô bằng etyl axetat. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$, nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (297 mg, 98%) ở dạng dầu màu nâu vàng đặc. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LC-MS: $[M+H]^+$ =312/314.

Chế phẩm 74: metyl (2S)-2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxypropanoat



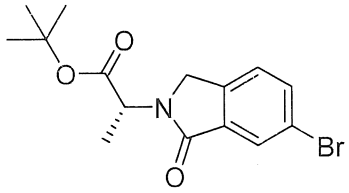
Được điều chế theo quy trình tương tự/giống với quy trình được mô tả để điều chế chế phẩm 73. LC-MS: $[M+H]^+$ =314/316.

Chế phẩm 75: 6-bromo-2-[2-(xyclopentyloxy)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



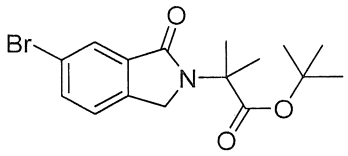
Được điều chế theo quy trình tương tự/giống với quy trình được mô tả để điều chế chế phẩm 73. Trong trường hợp này, tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-100% trong *iso*-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục. LC-MS: $[M+H]^+$ =m/z 324/326.

Chế phẩm 76: tert-butyl (2R)-2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanoat



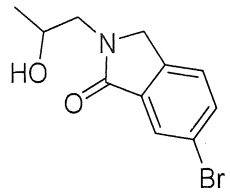
Được điều chế theo quy trình tương tự/giống với quy trình được mô tả để điều chế chế phẩm 73. Phản ứng này được tiến hành trong THF ở 75°C trong trường hợp này. LC-MS: $[M+Na]^+$ =362/364.

Chế phẩm 77: tert-butyl 2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-2-metylpropanoat



Được điều chế theo quy trình tương tự/giống với quy trình được mô tả để điều chế chế phẩm 73. Trong trường hợp này, phản ứng này được tiến hành trong THF ở 75°C và tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 10-50% trong iso-hexan). LC-MS: $[M-{}^tBu+H]^+$ =298/300.

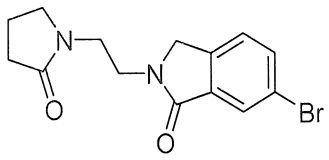
Chế phẩm 78: 6-bromo-2-(2-hydroxypropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm trietylamin (0,68 mL, 4,90 mmol) và 1-aminopropan-2-ol (0,30 mL, 3,57 mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-bromo-2-(bromometyl)benzoat (1,00 g, 3,25 mmol) trong THF (33 mL). Gia nhiệt phản ứng đến 70°C và khuấy trong 18 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và cho hấp phụ

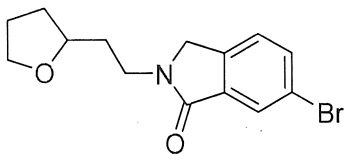
trên silica. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, MeOH 0-2,5% trong etyl axetat) thu được hợp chất nêu tại đề mục (704 mg, 79%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LC-MS: $[M+H]^+$ =270/272.

Chế phẩm 79: 6-bromo-2-[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



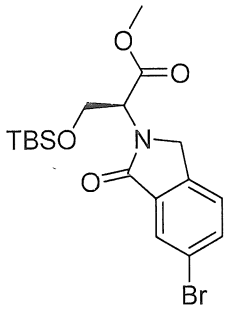
Thêm trietylamin (0,30 mL, 2,2 mmol) tiếp theo là 1-(2-aminoetyl)pyrolidin-2-on oxalat (212 mg, 0,97 mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-bromo-2-(bromometyl)benzoat (272 mg, 0,88 mmol) trong MeOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 50°C trong 18 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong etyl axetat (10 mL), rửa bằng nước (10 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không thu được bột không màu. Nghiền với dietyl ete thu được hợp chất nêu tại đề mục (100 mg, 33%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,92 (1H, d), 7,63 (1H, dd), 7,32 (1H, d), 4,45 (2H, s), 3,80 (2H, t), 3,60 (2H, t), 3,52 (2H, t), 2,23 (2H, t), 1,98 (2H, m).

Chế phẩm 80: 6-bromo-2-[2-(oxolan-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



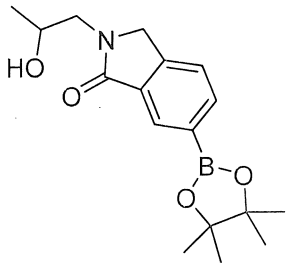
Thêm trietylamin (0,28 mL, 2,0 mmol) tiếp theo là 2-(oxolan-2-yl)etan-1-amin (171 mg, 1,48 mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-bromo-2-(bromometyl)benzoat (500 mg, 1,35 mmol) trong THF (15 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 70°C trong 18 giờ. Cô hỗn hợp này trong chân không và nghiền nhỏ phần cặn bằng dietyl ete (20 mL). Lọc kết tủa tạo thành thu được bột màu nâu vàng nhợt. Hòa tan bột này trong DCM (4 mL), rửa bằng nước (10 mL) và tách pha hữu cơ này bằng bộ tách pha kỵ nước và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (253 mg, 60%) ở dạng chất rắn màu nâu vàng nhợt. LC-MS: $[M+H]^+$ =310/312.

Chế phẩm 81: metyl (2S)-2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]propanoat



Thêm TBDMS-Cl (297 mg, 1,97 mmol) vào dung dịch chứa metyl (2S)-2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxypropanoat (412 mg, 1,31 mmol) và imidazol (268 mg, 3,93 mmol) trong DMF (3 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat và chuyển vào phễu tách. Thêm nước vào và chiết sản phẩm thô bằng etyl axetat. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-20% trong *iso*-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (432 mg, 77%) ở dạng dầu không màu. LC-MS: $[M+H]^+$ =428/430.

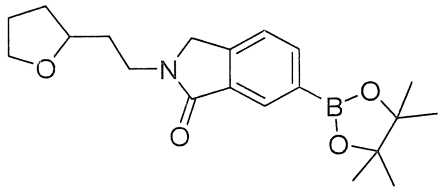
Chế phẩm 82: 2-(2-hydroxypropyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Khử khí hỗn hợp được khuấy chứa 6-bromo-2-(2-hydroxypropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (200 mg, 0,740 mmol), kali axetat (218 mg, 2,22 mmol) và bis(pinacolato)diboron (226 mg, 0,888 mmol) trong dioxan (5 mL) ở 40°C bằng cách sục nitơ vào trong 10 phút. Xử lý hỗn hợp này với $PdCl_2(dppf)_2$ (27 mg, 0,037 mmol), khử khí thêm 10 phút nữa và khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Để hỗn hợp này nguội và pha loãng bằng etyl axetat (20 mL), rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Nghiền nhỏ phần cặn bằng hỗn hợp gồm ete (10 mL) và isohexan (10 mL) thu được chất rắn. Thu

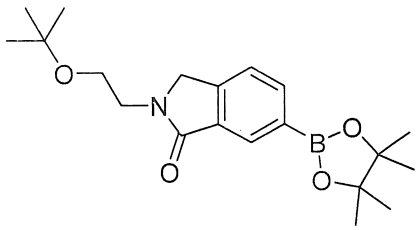
lấy chất rắn này bằng cách lọc và rửa bằng isohexan (20 mL) thu được hợp chất nêu tại đề mục (192 mg, 80%) là bột màu nâu sô-cô-la. LC-MS: $[M+H]^+$ =318.

Chế phẩm 83: 2-[2-(oxolan-2-yl)etyl]-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm $PdCl_2(dppf)_2$ (18 mg, 0,024 mmol) vào dung dịch được khử khí (sục khí nitơ) chứa 6-bromo-2-[2-(oxolan-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (250 mg, 0,806 mmol), bis(pinacolato)diboron (246 mg, 0,967 mmol) và kali axetat (160 mg, 1,61 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL). Khử khí hỗn hợp này trong 10 phút nữa sau đó gia nhiệt đến 90°C trong 3 giờ. Làm lạnh phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và làm phân bố giữa etyl axetat (10 mL) và nước (10 mL). Chiết pha nước này bằng etyl axetat (10 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (10 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-100% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (173 mg, 51%). LC-MS: $[M+H]^+$ =358.

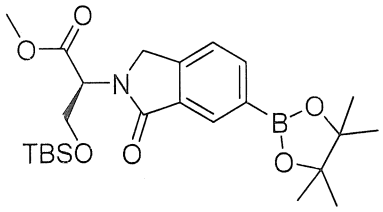
Chế phẩm 84: 2-[2-(tert-butoxy)etyl]-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm XPhos Pd G3 (16 mg, 0,019 mmol) vào hỗn hợp được khử khí (sục khí nitơ) chứa 6-bromo-2-[2-(tert-butoxy)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (304 mg, 0,974 mmol), bis(pinacolato) diboron (297 mg, 1,17 mmol) và kali axetat (287 mg, 2,92 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) và khuấy hỗn hợp này ở 90°C trong 1,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với $NaHCO_3$, nước và etyl axetat, sau đó chuyển vào phễu tách. Chiết sản phẩm thô bằng etyl axetat và rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), và cô trong chân không. Sản phẩm thô này

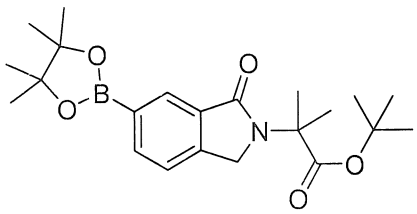
được sử dụng và mô tả đặc điểm trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. Hiệu suất định lượng là giả định.

Chế phẩm 85: metyl (2S)-3-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]-2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat



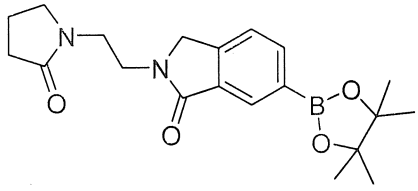
Được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế 84.

Chế phẩm 86: tert-butyl 2-metyl-2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat



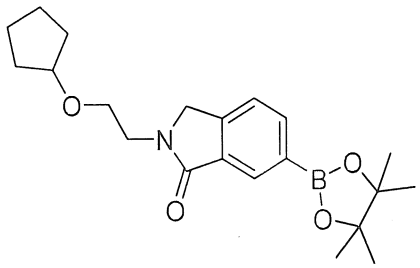
Thêm X-Phos Pd G3 (13 mg, 0,015 mmol) vào hỗn hợp được khử khí (sục khí nitơ) chứa tert-butyl 2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-2-metylpropanoat (273 mg, 0,771 mmol), bis(pinacolato)diboron (235 mg, 0,925 mmol) và kali axetat (229 mg, 2,31 mmol) trong 1-4-dioxan (5 mL). Khử khí hỗn hợp này trong 10 phút nữa sau đó gia nhiệt đến 90°C trong 2 giờ. Làm lạnh phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat. Lọc hỗn hợp này qua Xelit và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (401 mg, 93%, độ tinh khiết 72%) ở dạng gôm màu vàng. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,91 (1H, m), 7,88 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 4,64 (2H, s), 1,54 (6H, s), 1,32 (9H, s), 1,16 (12H, s).

Chế phẩm 87: 2-[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl]-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



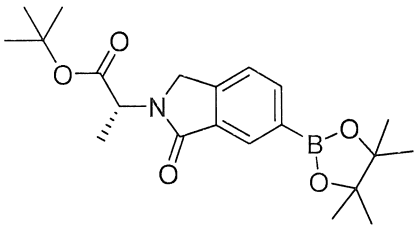
Được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế 86. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 8,27 (1H, d), 7,94 (1H, dd), 7,44 (1H, d), 4,49 (2H, s), 3,81 (2H, t), 3,60 (2H, t), 3,51 (2H, t), 2,22 (2H, t), 1,96 (2H, tt), 1,35 (12H, s). (Sản phẩm này bị nhiễm tạp chất pinacol 40% trọng lượng và 1,4-dioxan 18% trọng lượng).

Chế phẩm 88: 2-[2-(xyclopentyloxy)etyl]-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



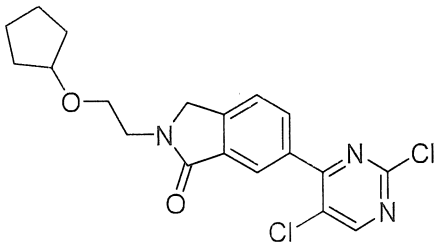
Được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế 86. Tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-100% trong iso-hexan). LC-MS: $[M+H]^+$ =372.

Chế phẩm 89: tert-butyl (2R)-2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat



Được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế 86. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-50% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,653 g, 99%) là chất rắn màu trắng nhờ. LC-MS: $[M+Na]^+$ =410.

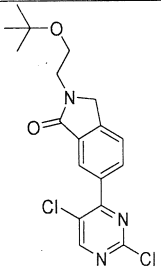
Chế phẩm 90: 2-[2-(xyclopentyloxy)etyl]-6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

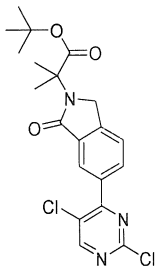
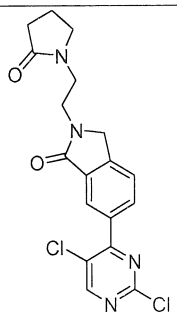
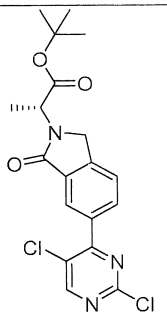


Gia nhiệt hỗn hợp gồm 2-[2-(xyclopentyloxy)etyl]-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (144 mg, 0,349 mmol), 2,4,5-triclopyrimidin (0,060 mL, 0,52 mmol) và kali cacbonat (103 mg, 0,745 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL) và nước (1 mL) đến 40°C và khử khí (sục khí nitơ) trong 10 phút. Thêm $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0,013 mmol) vào và khử khí hỗn hợp này trong 10 phút nữa và sau đó gia nhiệt đến 90°C trong 1,75 giờ. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng và làm phân bố giữa etyl axetat (30 mL) và nước (30 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (30 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (30 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trên silica. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-100% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (102 mg, 64%) ở dạng gôm màu vàng. LC-MS: $[M+H]^+$ =392.

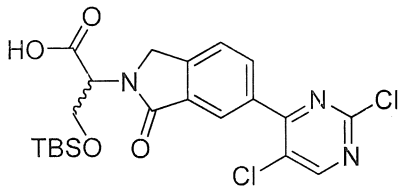
Các chế phẩm 91-94

Được điều chế theo quy trình tương tự/giống với quy trình được mô tả cho Chế phẩm 90:

Chế phẩm	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
91		2-[2-(tert-butoxy)etyl]-6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	-	380

92		tert-butyl 2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-2-metylpropanoat	(DMSO-d6): 9,04 (1H, s), 8,09 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 7,81 (1H, d), 4,73 (2H, s), 1,56 (6H, s), 1,36 (9H, s).	-
93		6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	-	391
94		tert-butyl (2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat	-	430

Chế phẩm 95: axit 3-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic

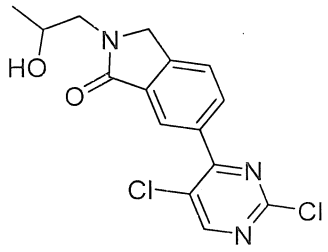


Thêm $Pd(PPh_3)_4$ (57 mg, 0,049 mmol) vào hỗn hợp được khử khí (sục khí nitơ) chứa (S)- metyl (2S)-3-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]-2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat (470 g, 0,989 mmol), 2,4,5-triclopyrimidin (272 mg, 1,48 mmol) và kali cacbonat (273 mg, 1,98 mmol) trong hỗn hợp gồm 1,4-dioxan (9 mL) và nước (3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 90°C trong 2,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat, sau đó chuyển vào phễu tách. Thêm HCl 1M vào và chiết sản phẩm thô bằng etyl axetat. Rửa

các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-50% trong isohexan, sau đó metanol 0-10% trong DCM) thu được (S)-metyl 3-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat (68 mg, 10%) ở dạng chất bán rắn không màu (LC-MS: $[M+H]^+$ = 496), và axit (S)-3-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic (87 mg, 14%) là chất rắn màu vàng nhợt. LC-MS: $[M-CO_2+H]^+$ = 437.

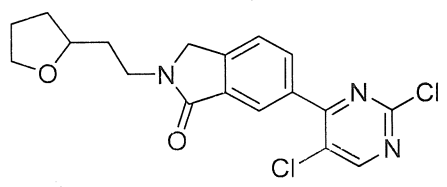
Lưu ý: Sản phẩm này có thể được epime hoá trong phản ứng này như được thể hiện bởi kết quả phân tích HPLC tách các chất đồng phân quang học đối với sản phẩm cuối.

Chế phẩm 96: 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxypropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



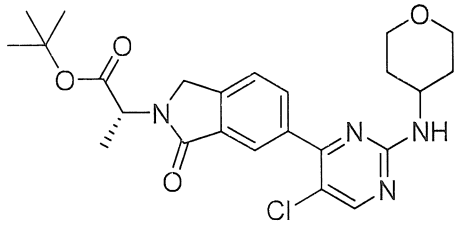
Xử lý hỗn hợp gồm 2,4,5-triclopyrimidin (166 mg, 0,903 mmol), 2-(2-hydroxypropyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (191 mg, 0,602 mmol) và S-Phos Pd G3 (2 mg, 3 µmol) trong 1,4-dioxan (8 mL) với dung dịch natri cacbonat 1M (1,8 mL, 1,8 mmol), khử khí bằng cách sục nitơ vào trong 10 phút và khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Phân bố hỗn hợp này giữa etyl axetat (20 mL) và nước muối (20 mL). Tách các pha này ra và làm khô pha hữu cơ (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 20-100% trong iso-hexan) hợp chất nêu tại đề mục (118 mg, 56%) là chất rắn màu vàng. LC-MS: $[M+H]^+$ = 338.

Chế phẩm 97: 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-[2-(oxolan-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



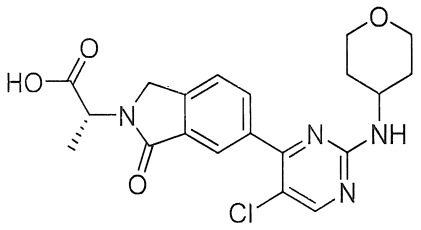
Được điều chế theo quy trình tương tự/giống với quy trình được mô tả để điều chế chế phẩm 96. LC-MS: $[M+H]^+ = 378$.

Chế phẩm 98: tert-butyl (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanoat



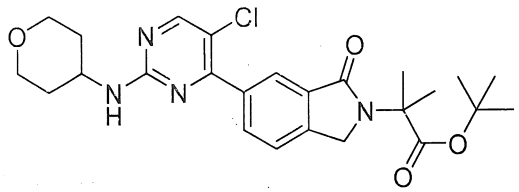
Được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chế phẩm 8. Phản ứng này được tiến hành trong EtOH ở 80°C trong 3 ngày. LC-MS: $[M+H]^+ = 473$.

Chế phẩm 99: axit (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanoic



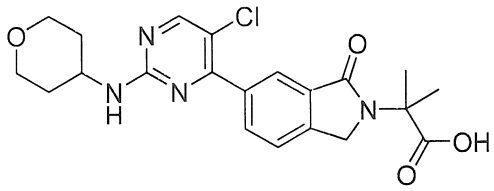
Được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chế phẩm 9. LC-MS: $[M+H]^+ = 417$. Lưu ý: Sản phẩm này có thể được epime hóa một phần trong phản ứng này như được thể hiện bởi kết quả phân tích HPLC tách các chất đồng phân quang học đối với sản phẩm cuối.

Chế phẩm 100: tert-butyl 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-2-metylpropanoat



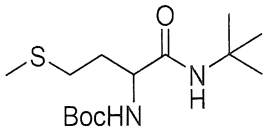
Được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chế phẩm 8. Phản ứng này được tiến hành trong 1,4-dioxan ở 60°C qua đêm. Thêm oxan-4-amin lượng bổ sung (2 đương lượng) và DIPEA (2,5 đương lượng) vào và gia nhiệt hỗn hợp ở 60°C qua đêm. LC-MS: $[M+H]^+ = 487$.

Chế phẩm 101: axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-2-metylpropanoic



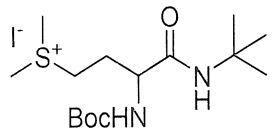
Sản phẩm này được điều chế theo quy trình tương tự/giống với quy trình được mô tả để điều chế chế phẩm 9. LC-MS: $[M+H]^+ = 431$.

Chế phẩm 102: tert-butyl (1-(tert-butylamino)-4-(metylthio)-1-oxobutan-2-yl)carbamat



Thêm *tert*-butylamin (1,11 mL, 10,5 mmol) và diisopropyletylamin (7,92 mL, 45,4 mmol) vào hỗn hợp gồm rac-(tert-butoxycarbonyl)metionin (2,60 g, 10,4 mmol), EDC (2,10 g, 11,0 mmol) và HOBT (2,08 g, 13,6 mmol) trong DCM (100 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước (100 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng DCM (2x50 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (200 mL), axit clohydric 1 M (200 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục (2,79 g, 83%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7,31 (1H, s), 6,78 (1H, d), 3,92 (1H, q), 2,45-2,35 (2H, m), 2,03 (3H, s), 1,85-1,67 (2H, m), 1,38 (9H, s), 1,25 (9H, s).

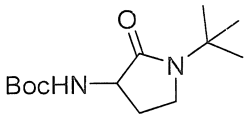
Chế phẩm 103: (3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(tert-butylamino)-4-oxobutyl)dimetylsulfoni iodua



Thêm iodometan (1,03 mL, 16,4 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (1-(tert-butylamino)-4-(metylthio)-1-oxobutan-2-yl)carbamat (1,00 g, 3,28 mmol) trong DCM (3 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối trong 4 giờ, trước

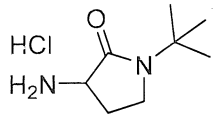
khi pha loãng bằng DCM (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Tách chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete (2x20 mL) thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,05 g, 2,24 mmol, hiệu suất 68%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7,48 (1H, s), 6,95 (1H, d), 4,04-3,95 (1H, m), 3,24 (2H, t), 2,92-2,85 (6H, m), 2,07-1,87 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,27 (9H, s).

Chế phẩm 104: tert-butyl (1-(tert-butyl)-2-oxopyrolidin-3-yl)carbamat



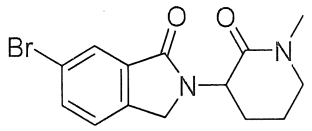
Thêm natri hydrit (60% thể phân tán trong dầu khoáng, 113 mg, 2,82 mmol) vào dung dịch chứa (3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(tert-butylamino)-4-oxobutyl)dimetylsulfoni iodua (1,05 g, 2,35 mmol) trong DMF (15 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 15 phút sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (2 mL) và sau đó pha loãng bằng dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa (50 mL) và chiết bằng etyl axetat (3x20 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước (50 mL), nước muối (2x50 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (633 mg, 2,10 mmol, hiệu suất 89%, độ tinh khiết 85%) ở dạng dầu màu vàng, dầu này hóa rắn khi để yên. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7,01 (1H, d), 4,05-3,96 (2H, m), 3,40-3,32 (1H, m), 3,24 (1H, td), 2,18-2,08 (1H, m), 1,72-1,59 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,31 (9H, s).

Chế phẩm 105: 3-amino-1-(tert-butyl)pyrolidin-2-on hydroclorua



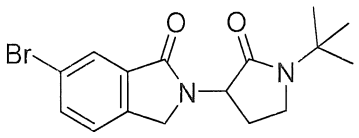
Thêm dung dịch chứa HCl (4 M trong 1,4-dioxan, 2,6 mL, 10,5 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (1-(tert-butyl)-2-oxopyrolidin-3-yl)carbamat (633 mg, 2,1 mmol) trong 1,4-dioxan (2,5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (400 mg, 94%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8,44 (3H, br. s), 3,91-3,82 (1H, m), 3,60-3,41 (2H, m), 3,37 (1H, td), 2,34-2,24 (1H, m), 1,91-1,77 (1H, m), 1,35 (9H, s).

Chế phẩm 106: 6-bromo-2-(1-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



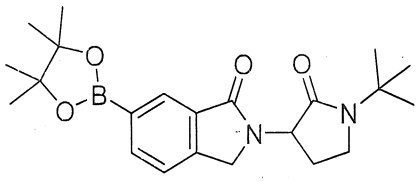
Gia nhiệt dung dịch chứa metyl 5-bromo-2-(bromometyl)benzoat (500 mg, 1,62 mmol), 3-amino-1-metylpiperidin-2-on (208 mg, 1,62 mmol), trietylamin (0,27 mL, 2,0 mmol) trong THF (10 mL) đến 70°C trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và pha loãng với etyl axetat (10 mL) và nước (10 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (2x10 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng axit clohydric 1 M (20 mL), nước muối (20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, metanol 0-10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (208 mg, 39%) là chất rắn không màu. LC-MS: $[M+H]^+ = 323$.

Chế phẩm 107: 6-bromo-2-(1-tert-butyl-2-oxopyrolidin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Được điều chế theo quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 106 từ 3-amino-1-(tert-butyl)pyrolidin-2-on hydroclorua (473 mg, 2,46 mmol) và trietylamin (0,75 mL, 5,4 mmol). Hợp chất nêu tại đề mục (533 mg, 60%) thu được là chất rắn màu nâu vàng. LC-MS: $[M+H]^+ = 351$.

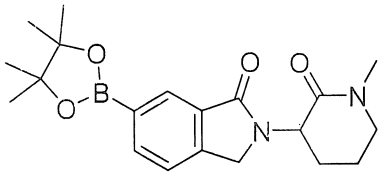
Chế phẩm 108: 2-(1-tert-butyl-2-oxopyrolidin-3-yl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Khử khí bằng khí nitơ hỗn hợp gồm 6-bromo-2-(1-tert-butyl-2-oxopyrolidin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (533 mg, 1,52 mmol), bis(pinacolato)diboron (462 mg, 1,82 mmol) và kali axetat (298 mg, 3,03 mmol) trong 1,4-dioxan (12 mL) trong 10 phút trước khi thêm $PdCl_2$(dppf) (33 mg, 0,046 mmol) vào. Tiếp tục khử khí thêm 10 phút nữa

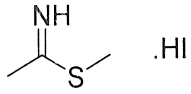
trước khi gia nhiệt phản ứng đến 90°C trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (20 mL) và nước (20 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (2x20 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (50 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-100% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (308 mg, 50%) là chất rắn màu nâu vàng. LC-MS: $[M+H]^+ = 399$.

Chế phẩm 109: 2-(1-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



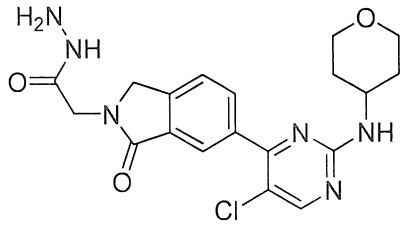
Khử khí bằng khí nitơ hỗn hợp gồm 6-bromo-2-(1-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (208 mg, 0,64 mmol), bis(pinacolato)diboron (196 mg, 0,77 mmol) và kali axetat (126 mg, 1,29 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) trong 10 phút trước khi thêm $PdCl_2$(dppf) (14 mg, 0,019 mmol) vào. Tiếp tục khử khí thêm 10 phút nữa trước khi gia nhiệt phản ứng đến 90°C trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (20 mL) và nước (20 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (2x20 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (50 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục (288 mg, 81%, độ tinh khiết 67%) ở dạng dầu màu nâu. LC-MS: $[M+H]^+ = 371$.

Chế phẩm 110: metyl etanimidothioat hydroiodua



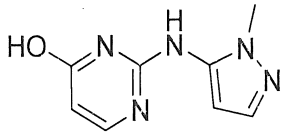
Thêm iodometan (0,83 mL, 13,3 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa thioaxetamit (1,00 g, 13,0 mmol) trong axeton (45 mL). Gia nhiệt dung dịch này đến 60°C trong 18 giờ. Khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, chất rắn bắt đầu kết tủa khỏi dung dịch. Thể tích phản ứng giảm xuống còn một phần ba thể tích ban đầu và thu lấy chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng axeton, thu được hợp chất nêu tại đề mục (790 mg, 27%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11,6 (2H, br. s), 2,67 (3H, s), 2,58 (3H, s).

Chế phẩm 111: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetohydrazit



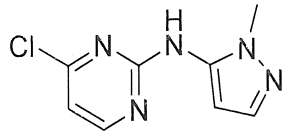
Thêm CDI (44 mg, 0,27 mmol) vào huyền phù chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (100 mg, 0,246 mmol) trong DCM (2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, trước khi thêm hydrazin 1 M trong THF (0,37 mL, 0,37 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ. Thêm dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (15 mL) vào và chiết sản phẩm thô bằng DCM (2x15 mL). Cho các pha hữu cơ gom lại đi qua cartridge tách pha sau đó cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (67 mg, 64%) là chất rắn không màu. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LC-MS: $[M+H]^+ = 417$.

Chế phẩm 112: 2-[(1-Metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-ol



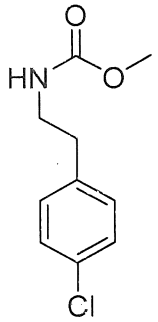
Gia nhiệt hỗn hợp được khuấy chứa 2-(metylsulfanyl)pyrimidin-4-ol (522 mg, 3,67 mmol), 1-metyl-1H-pyrazol-5-ylamin (428 mg, 4,41 mmol) và axit pivalic (3,9 mL) ở 130°C (nhiệt) trong môi trường khí nitơ trong 16 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội từ từ và, ở xấp xỉ 70 °C, thêm petrol (~4 mL) vào. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng sau đó lọc kết tủa và rửa tiếp bằng petrol thu được 2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-ol thô (650 mg, 93%, độ tinh khiết 70%) là chất rắn không màu mà được sử dụng như vậy. MS: $[M+H]^+ = 192$.

Chế phẩm 113: 4-Clo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin



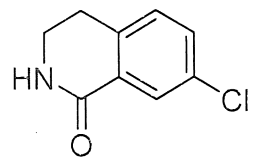
Gia nhiệt hỗn hợp được khuấy chứa 2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-ol (320 mg, 2,25 mmol, độ tinh khiết 70%) và $POCl_3$ (2,5 mL, 27,01 mmol) ở 70° C trong 1 giờ, trong môi trường khí nitơ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng loại bỏ $POCl_3$ dư bằng cách cô trong chân không. Pha loãng chất rắn này bằng các phần CH_2Cl_2 và $NaHCO_3$ (dung dịch trong nước bão hòa) bằng nhau và khuấy cho đến khi sự thoát khí dừng lại. Sau đó tách các pha này ra và chiết pha nước lần nữa bằng CH_2Cl_2. Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục được sử dụng ở dạng thô (254 mg, 54%, độ tinh khiết 70%). MS: $[M+H]^+ = 210$.

Chế phẩm 114: Metyl N-[2-(4-clophenyl)etyl]carbamat



Xử lý từ từ dung dịch được khuấy chứa 2-(4-clophenyl)etan-1-amin (11,30 g, 71,16 mmol) và DIPEA (13,64 mL, 78,27 mmol) trong THF khan (158 mL) ở 4°C trong môi trường khí nitơ với metyl cloroformat (6,4 mL, 78,27 mmol). Để dung dịch này ấm từ từ lên đến nhiệt độ trong phòng và sau tổng 2 giờ dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl (dung dịch trong nước bão hòa). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (x3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không thu được metyl N-[2-(4-clophenyl)etyl]carbamat (15,4 g, 101%) là chất rắn màu vàng mà được sử dụng như vậy. MS: $[M+H]^+ = 214$.

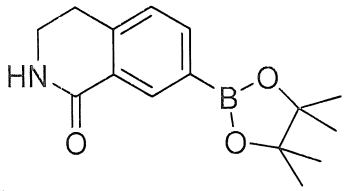
Chế phẩm 115: 7-Clo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-on



Phản ứng sau đây được thực hiện hai lần. Xử lý từ từ metyl N-[2-(4-clophenyl)etyl]carbamat (7,5 g, 35,10 mmol) trong bể nước đá, với axit triflometansulfonic (120 mL) đồng thời khuấy trong môi trường khí nitơ. Sau 15 phút bỏ

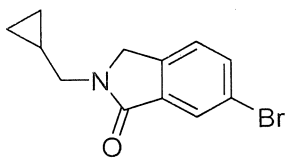
bể đá đi, và sau 30 phút nữa gia nhiệt phản ứng đến 70°C (nhiệt) trong 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cả hai phản ứng được kết hợp lại bằng cách rót lên nước đá, và khi tan, hỗn hợp này được pha loãng tiếp với nước. Chiết hỗn hợp này bằng IPA:$CHCl_3$ (1:3, x3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối và làm khô trên $MgSO_4$. Cô dịch lọc trong chân không. Nghiền nhỏ phần cặn bằng dietyl ete và lọc kết tủa thu được 7-clo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-on (8,5 g, 67%) là chất rắn không màu. MS: $[M+H]^+$ = 182. Cô dịch lọc trong chân không thu được thêm 2 g sản phẩm thô nữa.

Chế phẩm 116: 7-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-on



Khử khí hỗn hợp được khuấy chứa 7-clo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-on (500 mg, 2,75 mmol) bis(pinacolato)diboron (839 mg, 3,30 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (135 mg, 0,28 mmol) và AcOK (811 mg, 8,26 mmol) trong 1,4-dioxan khan (18 mL) bằng khí nitơ trong 10 phút. Sau đó thêm tris(dibenzyliden-axeton)dipaladi (0) (63 mg, 0,07 mmol) và tiếp tục khử khí thêm 10 phút nữa. Gia nhiệt hỗn hợp này ở 80°C trong môi trường khí nitơ trong tổng thời gian là 18 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc (x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên MgSO, lọc và cô trong chân không thu được 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-on thô (0,8 g, 107%) mà được sử dụng như vậy. MS: $[M+H]^+$ = 274.

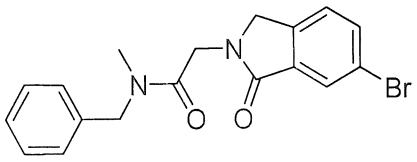
Chế phẩm 117: 6-bromo-2-(xyclopropylmetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Làm lạnh dung dịch được khuấy chứa 6-bromo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (350 mg, 1,65 mmol) và xyclopropylmetyl bromua(0,198 µL, 1,98 mmol) trong DMF (6

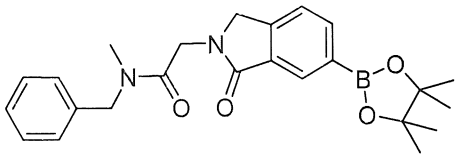
mL) trong bể nước đá trong môi trường khí nitơ. Sau đó thêm NaH (99 mg, 2,48 mmol) vào từng phần. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl (dung dịch trong nước bão hòa). Chiết hỗn hợp này bằng IPA:$CHCl_3$ (1:3, x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng dầu màu nâu (độ tinh khiết~30%) được sử dụng ở dạng thô. MS: $[M+H]^+$ = 266/268.

Chế phẩm 118: N-benzyl-2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit



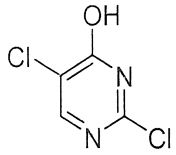
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 117 trên đây, bằng cách sử dụng N-benzyl-2-clo-N-metylaxetamit. MS: $[M+H]^+$ = 373/375.

Các chế phẩm 119: N-benzyl-N-metyl-2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetamit



Được điều chế từ N-benzyl-2-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit bằng cách sử dụng quy trình tương tự để điều chế chế phẩm 116. MS: $[M+H]^+$ = 337.

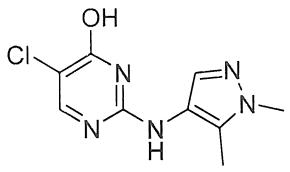
Chế phẩm 120: 2,5-Diclopyrimidin-4-ol



Xử lý dung dịch được khuấy chứa 2,4,5-triclopyrimidin (1,1 mL, 9,72 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) với nước (2 mL) và sau đó là NaOH (11,7 mL, 1M). Gia nhiệt phản ứng ở 50°C trong lọ nhỏ phản ứng trong 24 giờ, sau đó để nguội phản ứng này và sau đó pha loãng bằng EtOAc. Bỏ lớp hữu cơ (chứa vật liệu ban đầu) đi. Điều chỉnh độ

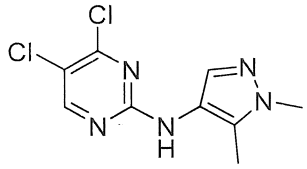
pH của pha nước đến ~6 bằng axit xitric (5%, trong nước) và chiết lại sản phẩm này bằng IPA:$CHCl_3$ (1:3 x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại này bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (410 mg, 26%) được sử dụng ở dạng thô. MS: $[M+H]^+ = 165$.

Chế phẩm 121: 5-Clo-2-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-ol



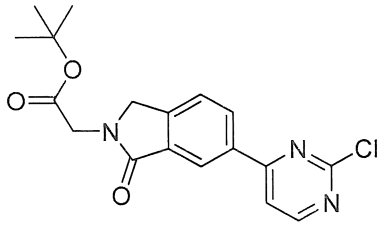
Gia nhiệt dung dịch được khuấy chứa 2,5-diclopyrimidin-4-ol (410 mg, 2,46 mmol), 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-amin (602 mg, 5,41 mmol) và monohydrat của axit p-toluensulfonic (702 mg, 3,69 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) trong lọ nhỏ phản ứng ở 105°C trong 24 giờ. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày, pha loãng bằng nước, và chiết sản phẩm này bằng $CHCl_3$:IPA (3:1, x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không thu được 5-clo-2-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-ol thô (280 mg, 48%, độ tinh khiết 80%) là chất rắn màu vàng. MS: $[M+H]^+ = 240$.

Chế phẩm 122: 4,5-Diclo-N-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin



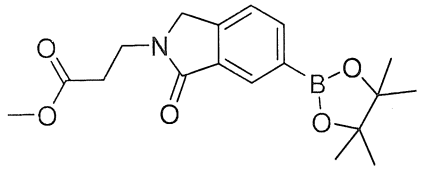
Thêm $POCl_3$ (0,7 mL, 7,01 mmol) trong môi trường khí nitơ vào 5-clo-2-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-ol (280 mg, 1,17 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở 90° C trong 1 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ trong phòng và thêm cẩn thận $NaHCO_3$ (dung dịch trong nước bão hòa) vào. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (x3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (210 mg, 70%) là chất rắn màu vàng mà được sử dụng như vậy. MS: $[M+H]^+ = 258$.

Chế phẩm 123: *tert*-Butyl 2-(6-{2-clopyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat



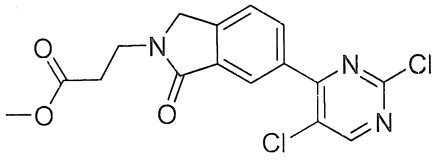
Được điều chế từ 2,4-diclopyrimidin bằng cách sử dụng quy trình tương tự để điều chế chế phẩm 3.

Chế phẩm 124: Metyl 3-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanoat



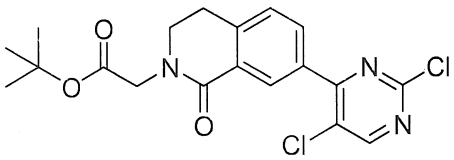
Thêm Cs_2CO_3 (2,113 g, 6,48 mmol) trong môi trường khí nitơ vào dung dịch được khuấy chứa 6-bromo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (550 mg, 2,59 mmol), 18-crown-6 (69 mg, 0,26 mmol) và metyl 3-bromopropionat (350 µL, 3,11 mmol) trong DMF (9 mL). Gia nhiệt từ từ phản ứng đến 70°C (nhiệt) và giữ ở nhiệt độ này trong 18 giờ. Sau khi làm nguội và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl (dung dịch trong nước bão hòa). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (x3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên MgSO, lọc và cô trong chân không thu được metyl 3-(6-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanoat ở dạng dầu màu vàng. Kết quả phân tích LC-MS là phù hợp với hỗn hợp phức mà được sử dụng như hiện thời. Thêm bis(pinacolato)diboron (0,746 g, 2,91 mmol), AcOK (0,491 mg, 5,00 mmol) và 1,4-dioxan khan (8 mL) vào phần cặn. Khử khí phản ứng này bằng khí nitơ trong 5 phút. Sau đó thêm phức 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (61 mg, 0,08 mmol) vào và gia nhiệt phản ứng ở 90°C trong môi trường khí nitơ trong 16 giờ. Để nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và sau đó pha loãng bằng nước. Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (x3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên MgSO, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,5 g, 168%) hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. MS: $[M+H]^+ = 346$.

Chế phẩm 125: Metyl 3-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat



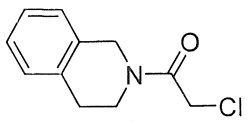
Khử khí hỗn hợp được khuấy chứa metyl 3-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat (1,5 g, 2,17 mmol, độ tinh khiết ~ 50%), 2,4,5-triclopyrimidin (370 µL, 3,26 mmol), K_2CO_3 (600 mg, 4,35 mmol) và 1,4-dioxan : nước (3 : 1, 11 mL) bằng khí nitơ trong 5 phút. Sau đó thêm $Pd(PPh_3)_4$ (120 mg, 0,11 mmol) vào và gia nhiệt phản ứng ở 100°C trong môi trường khí nitơ trong tổng thời gian là 3 giờ. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc (x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không và tinh chế phần cặn bằng thiết bị Biotage (EtOAc 0-100%/petrol, và sau đó MeOH 0-10%) thu được hợp chất nêu tại đề mục (620 mg, 78%) ở dạng dầu màu đỏ. MS: $[M-H]^+ = 364$.

Chế phẩm 126: tert-Butyl 2-(7-{2,5-diclopyrimidin-4-yl}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl)axetat



Được điều chế từ 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-on (chế phẩm 116) bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình để điều chế chế phẩm 3 và Chế phẩm 1 tương ứng. LC-MS: $[M+H]^+ = 408$.

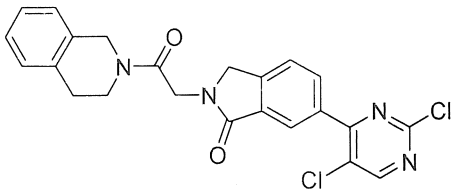
Chế phẩm 127: 2-Clo-1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etan-1-on



Làm lạnh dung dịch được khuấy chứa 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (2,6 g, 19,48 mmol) và DIPEA (3,7 mmol, 21,25 mmol) trong CH_2Cl_2 khan (89 mL) trong môi trường khí nitơ trong bể nước đá. Thêm rất từ từ cloaxetyl clorua (1,4 mL, 17,71 mmol) vào, sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút, vẫn trong bể nước đá. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl (dung dịch trong nước bão hòa) vào và chiết sản phẩm này bằng

EtOAc (x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (4,6 g, 124%) mà được sử dụng như vậy. MS: $[M+H]^+ = 210$.

Chế phẩm 128: 6-(2,5-Diclopyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

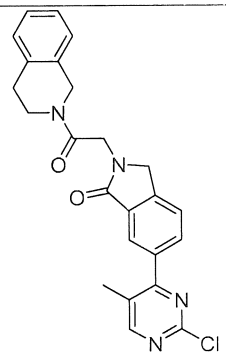
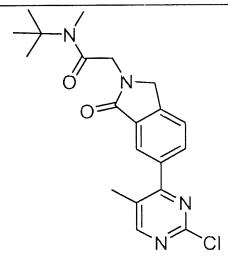
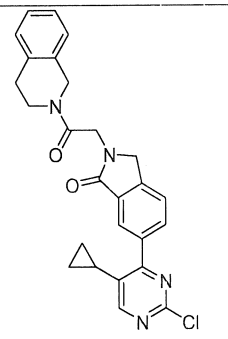


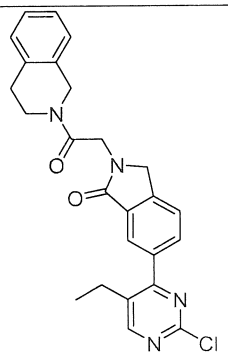
Dung dịch được khuấy chứa 6-bromo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (3,4 g, 14,16 mmol) và 2-clo-1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etan-1-on (3,6 g, 17,00 mmol) trong DMF (47 mL) được làm lạnh trong bể nước đá trong môi trường khí nitơ trước khi bổ sung từng phần NaH (0,70 g, 17,00 mmol) vào. Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong một giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl (dung dịch trong nước bão hòa) vào. Điều chỉnh độ pH của dung dịch đến pH 7 bằng axit xitric (5%, trong nước) và chiết sản phẩm này bằng IPA:$CHCl_3$ (1:3, x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không thu được 6-bromo-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on là chất rắn màu nâu được sử dụng ở dạng thô. MS: $[M+H]^+ = 385$. Thêm vào bis(pinacolato)diboron (4,236 g, 16,51 mmol), AcOK (2,787 mg, 28,40 mmol) và 1,4-dioxan khan (71 mL) vào phần cặn. Khử khí phản ứng này bằng khí nitơ trong 10 phút. Sau đó thêm phức 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan (348 mg, 0,43 mmol) vào và gia nhiệt phản ứng ở 90°C trong môi trường khí nitơ trong 1,5 giờ. Để nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và sau đó pha loãng bằng nước. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc (x3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không thu được 2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on thô (độ tinh khiết 90% bằng LC-MS UV) mà được sử dụng như vậy. MS: $[M+H]^+ = 433$. Khử khí bằng khí nitơ hỗn hợp được khuấy chứa vật liệu này, 2,4,5-triclopyrimidin (2,442 ml mg, 21,30 mmol), K_2CO_3 (3,925 mg, 28,40 mmol) và 1,4-dioxan/nước (3 : 1, 57 mL) trong 10 phút. Sau đó thêm $Pd(PPh_3)_4$ (810 mg, 0,70 mmol) vào và gia nhiệt phản ứng ở 90°C trong môi trường khí nitơ trong tổng thời gian

là 16 giờ. Để nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và sau đó pha loãng bằng nước. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc (x3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng thiết bị Biotage (petrol 0-100%/EtOAc) thu được hợp chất nêu tại đề mục (4,81 g, 75% cho 3 bước) là chất rắn không màu. MS: $[M+H]^+ = 453$.

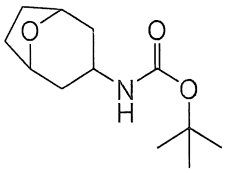
Các chế phẩm 129-132

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 128 từ các 2,4-diclopyrimidin được thế tại vị trí 5 tương ứng:

Chế phẩm	Cấu trúc	Tên	MS: [M+H]+
129		6-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	433
130		N-tert-butyl-2-[6-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-metylaxetamit	387
131		6-(2-clo-5-xyclopropylpyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	459

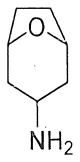
132		6-(2-clo-5-etylpyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	447

Chế phẩm 133: tert-Butyl N-{8-oxabixyclo[3.2.1]octan-3-yl}carbamat



Xử lý hỗn hợp được khuấy chứa axit 8-oxabixyclo[3.2.1]octan-3-carboxylic (250 mg, 1,60 mmol) trong rượu tert-butyl (2 mL) với DIPEA (341 µL, 1,96) và sau đó với diphenylphosphoryl azit (392 µL, 1,77 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ hồi lưu trong 5 giờ và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Làm bay hơi các dung môi trong chân không. Hòa tan phần cặn trong EtOAc và rửa dung dịch tạo thành bằng nước, nước muối và làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng thiết bị Biotage (EtOAc 0-100%/petrol) thu được hợp chất nêu tại đề mục (200 mg, 55%) là chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 4,39 (2H, s), 3,89-3,74 (1H, m), 1,99-1,90 (2H, m), 1,90-1,83 (2H, m), 1,83-1,74 (2H, m), 1,59-1,49 (2H, m), 1,45 (9H, s).

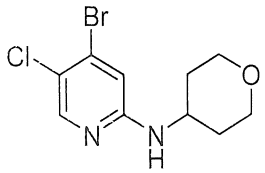
Chế phẩm 134: 8-Oxabixyclo[3.2.1]octan-3-amin hydroclorua



Khuấy dung dịch chứa tert-butyl N-{8-oxabixyclo[3.2.1]octan-3-yl}carbamat (190 mg, 0,84 mmol) trong EtOAc bão hòa với HCl (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và làm bay hơi trong chân không. Xử lý phần cặn với MeOH và cô đến khi khô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (122 mg, 114%, chứa 20% vật liệu ban đầu) là chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 4,52-4,46 (2H, m), 3,59-

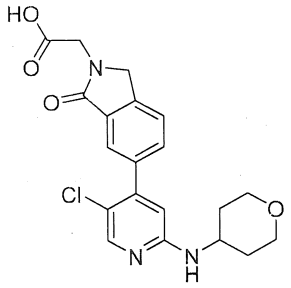
3,51 (1H, m), 2,08-1,98 (2H, m), 1,94-1,88 (2H, m), 1,85-1,79 (2H, m), 1,76-1,67 (2H, m).

Chế phẩm 135: 4-Bromo-5-clo-N-(oxan-4-yl)pyridin-2-amin



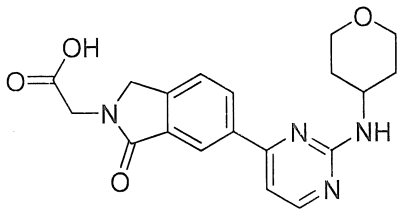
Xử lý hỗn hợp được khuấy chứa 2-amino-4-bromo-5-clopyridin (500 mg, 2,34 mmol) và tetrahydro-4H-pyran-4-on (654 µL, 7,01 mmol) trong 1,2-dicloetan (6 mL) với natri triaxetoxyborohydrit (1,277 g, 5,84 mmol). Sau 5 ngày xử lý hỗn hợp này với NaOH (1 M, 5 ml). Sau 30 phút, pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng CH_2Cl_2 (x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng thiết bị Biotage (EtOAc 0-50%) thu được 4-bromo-5-clo-N-(oxan-4-yl)pyridin-2-amin (530 mg, 78%) là chất rắn màu vàng. MS: $[M+H]^+$ = 291/293/295.

Chế phẩm 136: axit 2-(6-{5-Clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic



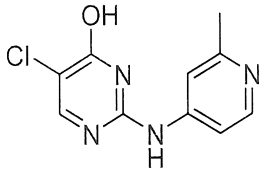
Xử lý dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat (ví dụ 185, 165 mg, 0,36 mmol) trong THF/MeOH/nước (5 : 1 : 1, 4 mL) với NaOH (0,5 mL, 1M). Sau 18 giờ, thêm nước vào và điều chỉnh độ pH đến pH 4-5 bằng axit xitric (5%, trong nước). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (131 mg, 91%) là chất rắn không màu. MS: $[M+H]^+$ = 402.

Chế phẩm 137: axit 2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic



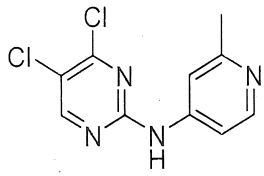
Được điều chế từ ví dụ 133 sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 1. MS: $[M+H]^+$ = 369.

Chế phẩm 138: 5-clo-2-[(2-metylpyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-ol



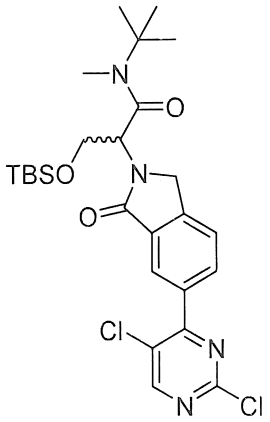
Gia nhiệt dung dịch chứa 4-amino-2-metylpyridin (594 mg, 5,5 mmol), 2,5-diclopyrimidin-4-ol (413 mg, 2,5 mmol) và axit tosic (713 mg, 3,8 mmol) trong dioxan (5 mL) ở 100 °C trong 60 giờ. Rót dung dịch này vào nước (15 mL), bazơ hóa đến độ ~pH 8 bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết bằng hỗn hợp IPA và $CHCl_3$ (3 x 20 mL) có tỷ lệ thể tích/thể tích là 1:3. Làm khô các pha hữu cơ gom lại ($MgSO_4$) và làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. MS: $[M+H]^+$ = 237.

Chế phẩm 139: 4,5-diclo-N-(2-metylpyridin-4-yl)pyrimidin-2-amin



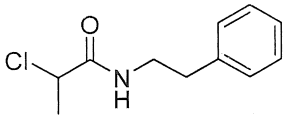
Gia nhiệt dung dịch chứa 5-clo-2-[(2-metylpyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-ol (2,5 mmol, giả định) trong phospho oxyclorua (1,5 mL, 15 mmol) ở 90 °C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, rót dung dịch này vào $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 10 mL). Làm khô các pha hữu cơ gom lại ($MgSO_4$) và làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. MS: $[M+H]^+$ = 255.

Chế phẩm 140: N-tert-butyl-3-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-metylpropanamit



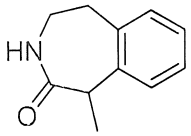
Sản phẩm này được điều chế theo quy trình tương tự/giống quy trình được mô tả trong ví dụ 2. Trong trường hợp này, thêm tiếp 0,4 đương lượng các chất phản ứng nữa (N,2-dimetylpropan-2-amin, DIPEA, HATU) vào sau 40 phút và khuấy hỗn hợp này trong 45 phút nữa. LC-MS: $[M+H]^+ = 551$. Lưu ý: Sản phẩm này có thể được epime hóa một phần trong phản ứng này như được thể hiện bởi kết quả phân tích HPLC tách các chất đồng phân quang học đối với sản phẩm cuối.

Chế phẩm 141: 2-clo-N-phenetylpropanamit



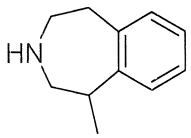
Thêm DIPEA (1,9 mL, 10,88 mmol) và sau đó 2-clopropanoyl clorua (0,950 mL, 9,79 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2-phenyletanamin (1,1 mL, 8,73 mmol) trong DCM (50 mL, 777 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy dung dịch màu vàng nhợt thu được này trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (50 mL) và rửa bằng dung dịch trong nước bão hòa NH_4Cl (50 mL), nước (50 mL), dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL) và nước muối (50 mL). Lọc phân đoạn hữu cơ này qua cartridge tách pha và sau đó cô dưới áp suất giảm và làm khô trong tủ sấy chân không qua đêm thu được chất rắn màu nâu nhạt. Nạp khô vật liệu này trên silica và tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, EtOAc 0 - 100% trong các iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (1,82 g, 96%). LC-MS: $[M+H]^+ = 212$.

Chế phẩm 142: 1-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-2-on



Gia nhiệt hỗn hợp gồm 2-clo-N-phenetylpropanamit (1,82 g, 8,43 mmol) và nhôm clorua (5 g, 37,5 mmol) đến 150 °C. Gia nhiệt dầu màu sẫm thu được ở 150°C, mà bắt đầu được tạo thành ở 90°C trong môi trường khí nitơ trong 4 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó cẩn thận dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung lần lượt MeOH (10 mL), HCl 10% trong nước (10 mL) và sau đó EtOAc (20 mL) vào. Phân bố hỗn hợp này giữa nước (50 mL) và EtOAc (50 mL) và tách các lớp này ra. Chiết lớp nước này bằng EtOAc (2 x 50 mL) và các dịch chiết hữu cơ gom lại Làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô này là chất rắn màu da cam (1,3 g). Nạp khô ản phẩm thô này trên silica và tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, (MeOH 10% trong DCM) 0 - 100% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn màu vàng nhợt (0,639 g, 39%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7,37 (t (br), 1H), 7,12-7,22 (m, 4H), 4,28 (q, 1H), 3,70-3,78 (m, 1H), 3,14-3,29 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 1H), 1,35 (d, 3H).

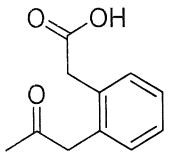
Chế phẩm 143: 1-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin



Tạo huyền phù 1-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-2-on (0,102 g, 0,524 mmol) trong THF (5,0 mL, 61,0 mmol) trong bình cầu đáy tròn được làm khô trong tủ sấy và làm lạnh hỗn hợp này đến 0 °C. Thêm phức boran tetrahydrofuran (dung dịch 1 M trong THF) (1,60 mL, 1,600 mmol) vào và khuấy dung dịch màu vàng thu được ở 0°C trong 5 phút, sau đó hồi lưu trong môi trường khí nitơ trong 4 giờ. Thêm tiếp boran tetrahydrofuran (dung dịch 1 M trong THF) (1,60 mL, 1,60 mmol) vào và hỗn hợp này được để hồi lưu trong môi trường khí nitơ thêm 1 giờ nữa. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó làm nguội bằng bể nước đá. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm từng giọt MeOH (5 mL) vào và cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và đồng bay hơi với MeOH (3 x 10 mL) thu được sản phẩm thô này là màng màu vàng nhợt. Hòa tan sản phẩm thô này trong MeOH (+ vài giọt AcOH), cho hấp phụ trên SCX, rửa bằng MeOH và sau đó rửa giải NH_3 1% trong MeOH. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất

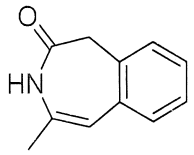
giảm thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng dầu màu vàng (0,056 g, 0,278 mmol, 53,0%, độ tinh khiết 80%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,09-7,11 (m, 2H), 7,04-7,06 (m, 2H), 3,32 (s (br, bị chồng lấn với HDO), 1H), 2,96-3,04 (ddt, 1H), 2,71-2,90 (m, 5H), 2,61 (dd, 1H), 1,24 (d, 3H).

Chế phẩm 144: axit 2-(2-(2-oxopropyl)phenyl)axetic



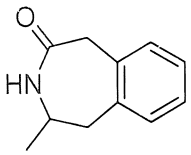
Làm lạnh dung dịch chứa axit 2,2'-(1,2-phenylen)diaxetic (2 g, 10,09 mmol) trong THF (140 mL) đến 0°C. Thêm từng giọt metyllithi 1,6M trong dietyl ete (14 mL, 22,40 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 6 giờ. Thêm lượng nữa metyllithi 1,6M trong dietyl ete (14 mL, 22,40 mmol) vào và để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này đến 0 °C, và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung HCl 1M (120 mL) vào. Chiết lớp nước này bằng EtOAc (2 x 120 mL) và làm khô các dịch chiết hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được sản phẩm thô này (2,13 g). Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 120 g, EtOAc 0 - 100% (HCOOH 0,5%) trong isohexan) thu được axit 2-(2-(2-oxopropyl)phenyl)axetic (887 mg, 4,38 mmol, 43,4%) ở dạng dầu màu da cam. LC-MS: $[M+H]^+ = 193$; $[M-H]^- = 191$.

Chế phẩm 145: 4-metyl-2,3-dihydro-1H-3-benzazepin-2-on



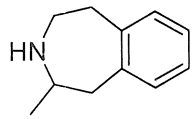
Gia nhiệt hỗn hợp gồm axit 2-(2-(2-oxopropyl)phenyl)axetic (400 mg, 1,977 mmol) và amoni axetat (305 mg, 3,95 mmol) trong toluen (11 mL) trong lò vi sóng (CEM, 120 °C, 150W) trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và gom sản phẩm thô nhận được từ thí nghiệm tách được tiến hành với quy mô tương tự. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký trên silica gel (cột 40 g, EtOAc 0 - 100% trong isohexan) thu được 4-metyl-1H-benzo[d]azepin-2(3H)-on (370 mg, 2,136 mmol, 49,3%) là chất rắn màu nâu. LC-MS: $[M+H]^+ = 174$.

Chế phẩm 146: 4-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-2-on



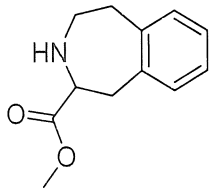
Hòa tan 4-metyl-2,3-dihydro-1H-3-benzazepin-2-on (264 mg, 1,448 mmol) trong MeOH (15 mL) và hydro hóa hỗn hợp phản ứng trong thiết bị H-cube (10% Pd/C, 30x4 mm, toàn bộ là hydro, 25°C, 1 mL/phút) cho đến khi hoàn thành phản ứng như được kiểm tra bằng phân tích LC-MS. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và gộp lại với sản phẩm thô nhận được từ thí nghiệm tách được thực hiện với quy mô 100 mg. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, EtOAc 0 - 100% trong isohexan) thu được 4-metyl-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-2(3H)-on (186 mg, 1,051 mmol, 51,9%) là chất rắn không màu. LC-MS: $[M+H]^+ = 176$.

Chế phẩm 147: 2-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin



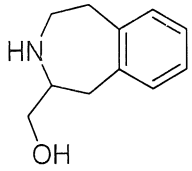
Thêm boran 1M trong THF (2,1 mL, 2,100 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-2-on (183 mg, 1,034 mmol) trong THF (40 mL) trong môi trường khí nitơ và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm tiếp lượng bổ sung boran 1M trong THF (2,1 mL, 2,100 mmol) vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không thu được chất bán rắn không màu (230 mg), hòa tan chất rắn này trong lượng tối thiểu MeOH và nạp vào SCX. Rửa cột bằng MeOH (3 thể tích cột) và rửa giải hợp chất bằng NH_3 1% trong MeOH (3 thể tích cột). Làm bay hơi dung môi trong chân không thu được 2-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin ở dạng dầu (113 mg). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7,04-7,07 (m, 4H), 3,07 (ddd, 1H), 2,87 (ddd, 1H), 2,58-2,80 (m, 4H), 2,47-2,54 (m, 2H (bị chồng lấn với DMSO)), 1,06 (d, 3H).

Chế phẩm 148: metyl 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-2-carboxylat



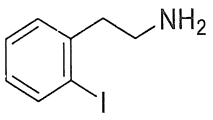
Thêm từng giọt thionyl clorua (0,160 mL, 2,196 mmol) vào dung dịch chứa hydroclorua của axit 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-2-carboxylic (250 mg, 1,098 mmol) trong metanol (10 mL) và gia nhiệt hỗn hợp này ở 65°C trong 18 giờ. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Nạp sản phẩm thô này vào cột SCX (3 g) trong metanol (2 mL). Rửa cột bằng MeOH và pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Cô hỗn hợp tạo thành trong chân không thu được metyl 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-2-carboxylat (218 mg, 1,009 mmol, 92%) ở dạng dầu màu nâu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,05-7,17 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,43 (dd, 1H), 3,18 (s (br), 1H), 3,12 (ddd, 1H), 3,05-3,08 (m, 2H), 2,89 (ddd, 1H), 2,78 (ddd, 1H), 2,61 (ddd, 1H).

Chế phẩm 149: (2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-2-yl)metanol



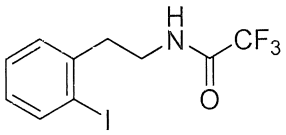
Thêm lithi borohydrit (2 M trong THF) (1,062 mL, 2,124 mmol) vào dung dịch chứa metyl 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-2-carboxylat (218 mg, 1,062 mmol) trong THF (2 mL, 24,41 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng HCl 1M (5 mL) và nạp hỗn hợp thô này vào cột SCX (5 g). Rửa cột bằng MeOH. Cô hỗn hợp này trong chân không và hòa tan phần cặn trong NaOH 2 M (5 mL) và chiết bằng EtOAc (3x5 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (10 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (100 mg, 0,406 mmol, 38,2%) ở dạng dầu không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,04-7,14 (m, 4H), 4,72 (s (br), 1H), 3,22-3,39 (m, 2H), 3,18 (ddd, 1H), 2,91 (ddd, 1H), 2,61-2,84 (m, 3H), 2,43-2,50 (m, 3H – bị chồng lấn với DMSO-d6). LC-MS: $[M+H]^+$ =178.

Chế phẩm 150: 2-(2-iodophenyl)etanamin



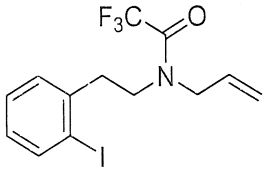
Thêm dung dịch chứa phức boran tetrahydrofuran (1M trong THF) (24,69 ml, 24,69 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2-(2-iodophenyl)axetonitril (1,702 ml, 8,23 mmol) trong THF (23,6 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu trong môi trường khí nitơ trong 2 giờ và để cho nguội đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó làm lạnh hỗn hợp này đến 0 °C, và thêm HCl 6M (4 mL) vào. Sau đó bazơ hóa hỗn hợp này bằng NaOH 2 M và chiết bằng DCM (3 x 20 ml). Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$), và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (2 g, 7,69 mmol, 93%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: $[M+H]^+ = 248$.

Chế phẩm 151: 2,2,2-triflo-N-(2-iodophenetyl)axetamit



Thêm từng giọt trifloaxetic anhydrit (2,325 ml, 16,46 mmol) trong DCM (5ml) vào dung dịch đá lạnh chứa 2-(2-iodophenyl)etanamin (2,033 g, 8,23 mmol) và trietylamin (3,44 ml, 24,69 mmol) trong DCM (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (500 mL), tiếp đó rửa bằng dung dịch HCl 10% trong nước (100 mL), nước (100 mL), nước muối (100 mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi trong chân không thu được dầu. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, EtOAc 0 - 20% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (2,5 g, 6,92 mmol, 84%) ở dạng dầu màu vàng. LC-MS: $[M+H]^+ = 344$.

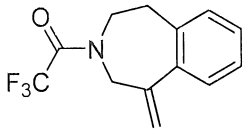
Chế phẩm 152: 2,2,2-triflo-N-[2-(2-iodophenyl)etyl]-N-(prop-2-en-1-yl)axetamit



Thêm 2,2,2-triflo-N-(2-iodophenetyl)axetamit (2,45 g, 7,14 mmol) vào thể huyền phù được khuấy chứa KOH (1,202 g, 21,42 mmol) và tetrabutylamoni hydro sulfat (0,242 g, 0,714 mmol) trong toluen (73,8 ml) và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng

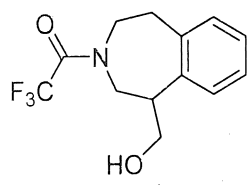
trong 10 phút. Xử lý hỗn hợp tạo thành với allyl bromua (0,618 ml, 7,14 mmol) sau đó ngay lập tức bằng $Pd(PPh_3)_4$ (0,660 g, 0,571 mmol) và gia nhiệt thể huyền phù màu vàng này ở 60°C trong môi trường khí nitơ trong 20 phút. Làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C và xử lý từng giọt với nước (5 mL) đồng thời khuấy. Tách các lớp này ra và chiết lớp nước này bằng DCM (50 ml). Các dịch chiết hữu cơ gom lại Làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 80 g, EtOAc 0 - 10% trong Hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,9 g, 4,71 mmol, 66,0%) ở dạng dầu màu vàng. LC-MS: [M+H]+ = 384.

Chế phẩm 153: 2,2,2-triflo-1-(1-metyliden-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)etan-1-on



Khử khí thể huyền phù được khuấy chứa 2,2,2-triflo-N-[2-(2-iodophenyl)etyl]-N-(prop-2-en-1-yl)axetamit (1,9 g, 4,96 mmol), paladi (II) axetat (0,111 g, 0,496 mmol), triphenylphosphin (0,260 g, 0,992 mmol), kali axetat (1,460 g, 14,88 mmol), tetrabutylamoni bromua(1,758 g, 5,45 mmol) trong DMF (96 ml, 1240 mmol) bằng khí nitơ trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 80°C trong môi trường khí nitơ trong 5 giờ và để cho nguội đến nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C và pha loãng bằng nước (75 ml) và Et_2O (75 ml). Tách các lớp này ra và chiết lớp nước này bằng Et_2O (50 ml x 2). Làm khô các dịch chiết hữu cơ gom lại ($MgSO_4$) và làm bay hơi thu được dầu màu nâu. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 80 g, EtOAc 0 - 10% trong Hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (850 mg, 3,30 mmol, 66,5%) ở dạng dầu không màu. LC-MS: [M+H]+ = 256.

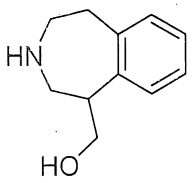
Chế phẩm 154: 2,2,2-triflo-1-[1-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl]etan-1-on



Xử lý dung dịch chứa 2,2,2-triflo-1-(1-metyliden-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)etan-1-on (260 mg, 1,019 mmol) trong THF (3 mL, 36,6 mmol) với

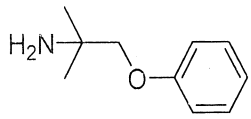
phức boran tetrahydrofuran (1M trong THF) (1,121 mL, 1,121 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp đó thêm nước (1,5 mL), dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (1,5 mL), và H_2O_2 30% (0,6 mL) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (20 mL) và tách các lớp này ra. Sau đó rửa dịch chiết hữu cơ bằng nước muối (10 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô thu được dầu màu nâu. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 0 - 40% trong Hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (70 mg, 0,243 mmol, 23 9%) ở dạng dầu không màu. LC-MS: $[M+H]^+ = 274$.

Chế phẩm 155: (2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-1-yl)metanol



Xử lý dung dịch chứa 2,2,2-triflo-1-[1-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl]etan-1-on (65 mg, 0,238 mmol) trong MeOH (1 ml, 24,72 mmol) với NaOH 2N (0,238 ml, 0,476 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm axit axetic (0,041 ml, 0,714 mmol) vào và pha loãng hỗn hợp này bằng MeOH (4 ml), sau đó nạp vào cột SCX (2 g). Rửa cột bằng MeOH và pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Làm bay hơi dung môi trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (35 mg, 0,188 mmol, 79%) ở dạng dầu không màu đặc. LC-MS: $[M+H]^+ = 178$.

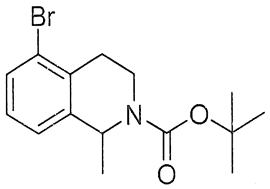
Chế phẩm 156: 2-metyl-1-phenoxypropan-2-amin



Thêm metyl magie bromua (3M trong Et_2O) (1314 µl, 3,94 mmol) vào dung dịch chứa 2-phenoxyaxetonitril (138 µl, 1,127 mmol) trong THF (5 mL) trong môi trường khí nitơ. Làm hồi lưu hỗn hợp tạo thành trong môi trường khí nitơ trong 1 giờ và thêm từng giọt titan (IV) isopropoxit (330 µl, 1,127 mmol) vào. Sau khi gia nhiệt qua đêm trong môi trường khí nitơ ở 50 °C, thêm nước muối (10 mL) vào. Chiết hỗn hợp này bằng DCM (2 x 20 mL), và rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (10 mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (136

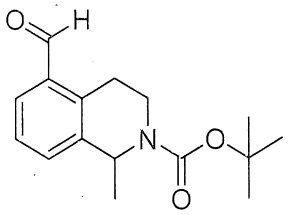
mg, 69%) ở dạng dầu màu nâu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,26-7,31 (m, 2H), 6,89-6,97 (m, 3H), 3,70 (s, 2H), 1,25 (s, 6H) (không quan sát thấy 2 proton trao đổi).

Chế phẩm 157: tert-butyl 5-bromo-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat



Thêm di-tert-butyl dicacbonat (1,324 g, 6,07 mmol) trong THF (5 mL) vào dung dịch chứa 5-bromo-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (1,143 g, 5,05 mmol) trong THF (15 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cho hấp phụ trên silica và tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, EtOAc 0 - 10% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,549 g, 93%) ở dạng dầu không màu, dầu này hóa rắn khi để yên thành chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,42 (dd, 1H), 7,02-7,10 (m, 2H), 5,19 (m (br), 1H), 4,18 (m (br), 1H), 3,15 (m (br), 1H), 2,70-2,94 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,44 (d, 3H). LC-MS: $[M\text{-}tBu+H]^+ = 270$.

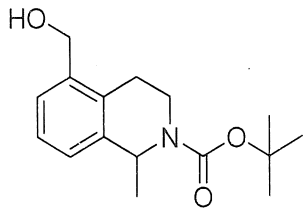
Chế phẩm 158: tert-butyl 5-formyl-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat



Thêm từng giọt tert-butyl lithi (1,7 M trong pentan) (6,03 ml, 10,25 mmol) trong 10 phút vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 5-bromo-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat (1,535 g, 4,66 mmol) trong THF (26 mL) ở -78°C trong môi trường khí nitơ và khuấy dung dịch màu da cam/đỏ đậm tạo thành ở -78°C trong 30 phút. Thêm từng giọt Morpholin-4-carbaldehyt (0,700 ml, 6,99 mmol) vào và để dung dịch màu vàng nhợt thu được ấm lên một cách từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1,5 giờ. Dập tắt phản ứng một cách cẩn thận bằng dung dịch trong nước NH_4Cl bão hòa (50 mL) và chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ

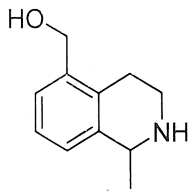
gom lại bằng nước muối (1 x 100 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được dầu màu vàng nhợt (1,377 g) (1399-40-4a). Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, EtOAc 0 - 50% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (793 mg, 2,71 mmol, 58,1%) ở dạng dầu màu vàng nhợt. LC-MS: $[M+Na]^+ = 298$.

Chế phẩm 159: tert-butyl 5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat



Thêm natri borohydrit (120 mg, 3,18 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá được khuấy chứa tert-butyl 5-formyl-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat (777 mg, 2,65 mmol) trong 1:1 THF/MeOH (19 mL) trong môi trường khí nitơ. Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Làm lạnh phản ứng bằng cách bổ sung nước đá, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch trong nước NH_4Cl bão hòa (75 mL) và chiết bằng DCM (3 x 75 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (1 x 100 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (756 mg, 2,59 mmol, 98%) ở dạng gôm không màu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7,18-7,26 (m, 2H), 7,09 (dd, 1H), 5,06-5,32 (m (br), 1H), 4,70 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 3,98-4,31 (m, (br), 1H), 3,07-3,33 (m (br), 1H), 2,77-2,91 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,45 (d, 3H). (không quan sát thấy 1 proton có thể trao đổi).

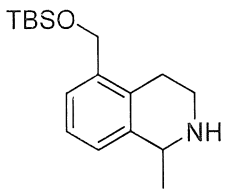
Chế phẩm 160: (1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)metanol



Thêm từng giọt HCl (4M trong dioxan) (12,6 mL, 50,4 mmol) ở 0°C vào tert-butyl 5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat (700 mg, 2,52 mmol) và khuấy dung dịch tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cô hỗn hợp này trong chân không và nạp phần cặn vào cột SCX (10 g) trong MeOH (15 ml). Rửa cột

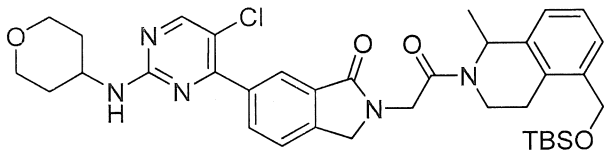
bằng MeOH (2 x 15 ml) và pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Làm bay hơi các dung môi trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (366 mg, 81%) là chất rắn không màu. LC-MS: $[M+H]^+ = 178$.

Chế phẩm 161: 5-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin



Thêm imidazol (422 mg, 6,19 mmol) và tert-butylclodimetylsilan (467 mg, 3,10 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)metanol (366 mg, 2,065 mmol) trong DMF (6,4 mL) trong môi trường khí nitơ ở 0 °C. Để phản ứng ấm lên từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 ngày. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (20 mL) vào và chiết bằng EtOAc (20 mL). Gộp các dịch chiết hữu cơ lại và rửa bằng nước muối (3 x 20 mL) và sau đó làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được hỗn hợp với tỷ lệ hợp chất nêu tại đề mục và 5-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbaldehyt ở dạng dầu không màu (659 mg) là 3:2. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LC-MS: $[M+H]^+ = 292$.

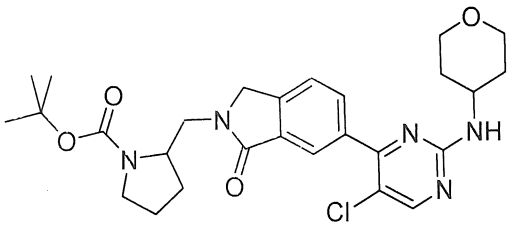
Chế phẩm 162: 2-[2-(5-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxoetyl]-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm HATU (644 mg, 1,694 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (650 mg, 1,614 mmol), 5-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin (659 mg, 1,356 mmol) và trietylamin (337 µl, 2,420 mmol) trong DCM (10 ml) và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và sau đó pha loãng

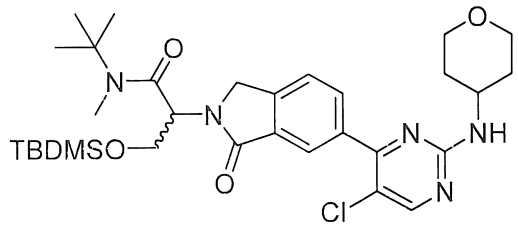
bằng EtOAc (30 mL) và rửa bằng HCl 1M (30 ml), dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (30 mL), nước (30 mL) và nước muối (30 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được dầu màu vàng. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0 - 6% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (390 mg, 0,490 mmol, 30,4%) là chất rắn không màu. LC-MS: $[M+H]^+ = 676$.

Chế phẩm 163: *tert*-Butyl 2-[(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat



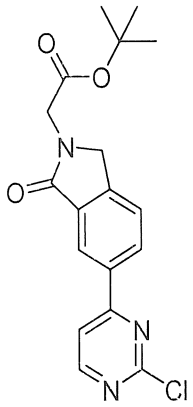
Được điều chế từ tert-butyl 2-{[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]metyl}pyrolidin-1-carboxylat (chế phẩm 55) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả cho Chế phẩm 4.

Chế phẩm 164: (2S)-N-tert-butyl-3-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylpropanamit



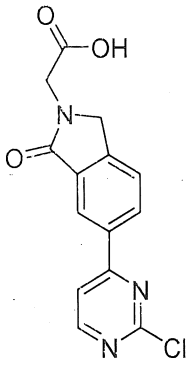
Được điều chế từ N-tert-butyl-3-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-metylpropanamit (chế phẩm 140) bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả cho Chế phẩm 4.

Chế phẩm 165: tert-butyl 2-[6-(2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat



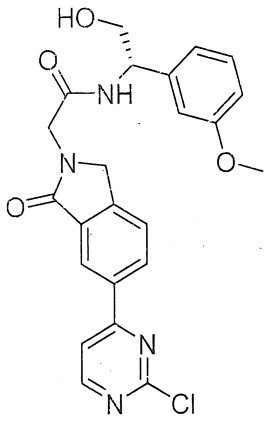
Được điều chế theo cách tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 3 sử dụng 2,4-diclopyrimidin. MS: $[M-tBu+H]^+ = 304$.

Chế phẩm 166: axit 2-[6-(2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetic



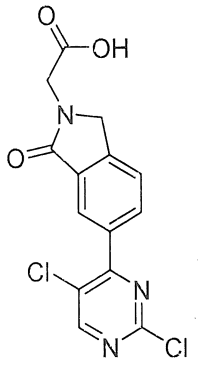
Xử lý Chế phẩm 165 với TFA được mô tả trong Chế phẩm 9. MS: $[M+H]^+ = 304$.

Chế phẩm 167: 2-[6-(2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit



Được điều chế từ Chế phẩm 166 bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình trong ví dụ 2. MS: $[M+H]^+ = 453$.

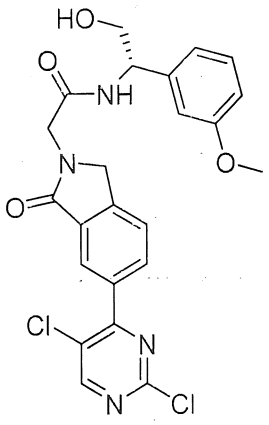
Chế phẩm 168: axit 2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetic

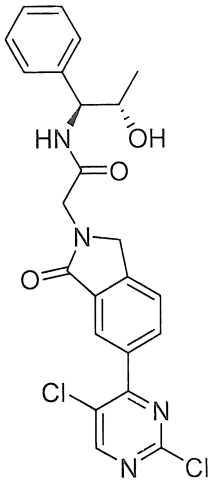
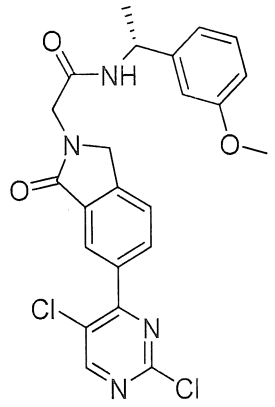


Xử lý Chế phẩm 3 với TFA được mô tả trong Chế phẩm 9. MS: $[M+H]^+ = 338$.

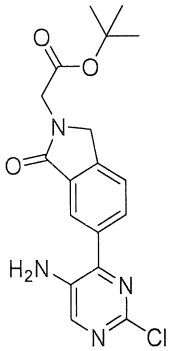
Các chế phẩm 169-171

Các chế phẩm dưới đây được điều chế từ điều chế 168 và amin tương ứng bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình trong ví dụ 2.

Chế phẩm	Cấu trúc	Tên	MS: $[M+H]^+$
169		2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	487

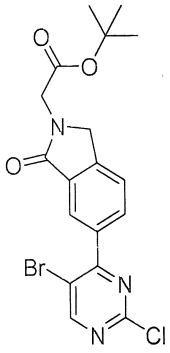
170		2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit	471
171		2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	471

Chế phẩm 172: tert-butyl 2-[6-(5-amino-2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat



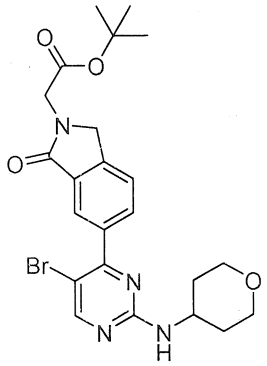
tert-Butyl 2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat (chế phẩm 2) được ghép cặp với 5-amino-2,4-diclopyrimidin (1,97 g, 12 mmol) theo cách tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 3 thu được hợp chất nêu tại đề mục (2 g, 5,3 mmol). MS: $[M+H]^+ = 375$.

Chế phẩm 173: tert-butyl 2-[6-(5-bromo-2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat



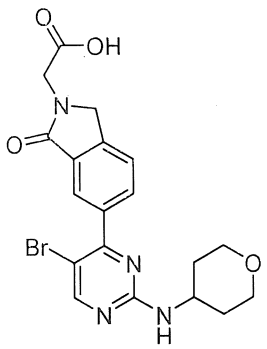
Làm lạnh dung dịch chứa *tert*-butyl 2-[6-(5-amino-2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat (374 mg, 1 mmol) trong MeCN (5 mL) đến 0°C. Thêm *tert*-Butyl nitrit (0,23 mL, 2 mmol) vào, tiếp theo là đồng (I) bromua (144 mg, 1 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, sau đó thêm nước (10 mL) vào. Tách các lớp này ra và chiết phân đoạn nước này bằng DCM (2 x 10 mL). Làm khô các phân đoạn hữu cơ gom lại magie sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 25 g, EtOAc 20 - 100% trong petrol) thu được hợp chất nêu tại đề mục (175 mg, 40%). MS: $[M+H-^tBu]^+ = 384$.

Chế phẩm 174: tert-butyl 2-(6-{5-bromo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat



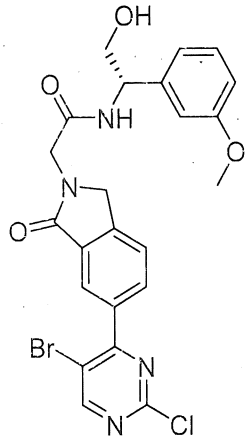
Xử lý tert-Butyl 2-[6-(5-bromo-2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat (175 mg, 0,4 mmol) với oxan-4-amin theo cách tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 4 thu được hợp chất nêu tại đề mục (100 mg, 50%). MS: $[M+H]^+ = 503$.

Chế phẩm 175: axit 2-(6-{5-bromo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic



Xử lý tert-Butyl 2-(6-{5-bromo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat (100 mg, 0,2 mmol) với TFA như được mô tả trong quy trình điều chế chế phẩm 9 thu được hợp chất nêu tại đề mục (90 mg, định lượng). MS: $[M+H]^+ = 447$.

Chế phẩm 176: 2-[6-(5-bromo-2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

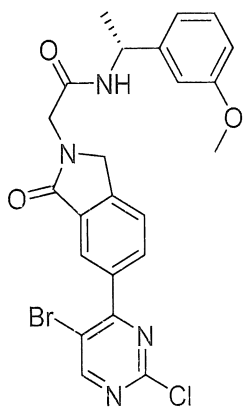
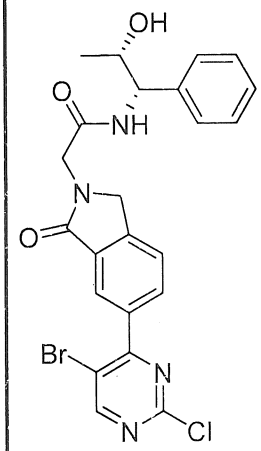


Được điều chế từ axit (2S)-2-amino-2-(3-metoxyphenyl)etan-1-ol và 2-[6-(5-bromo-2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl] axetic theo cách tương tự với quy trình trong ví dụ 2. MS: $[M+H]^+ = 384$.

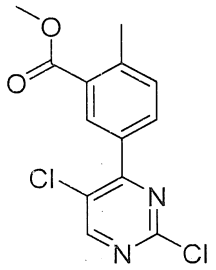
Các chế phẩm 177 và 178.

Được điều chế theo cách tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 176 bằng cách sử dụng amin thích hợp.

Chế phẩm	Cấu trúc	Tên	MS: $[M+H]^+$

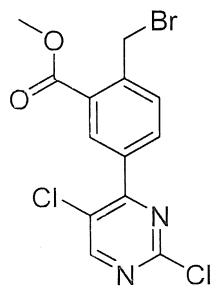
177		2-[6-(5-bromo-2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	515
178		2-[6-(5-bromo-2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit	515

Chế phẩm 179: metyl 5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-metylbenzoat



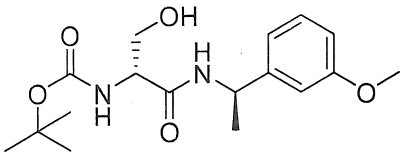
Được điều chế từ metyl 5-bromo-2-metylbenzoat theo cách tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 7. MS: $[M+H]^+ = 297$.

Chế phẩm 180: metyl 2-(bromometyl)-5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)benzoat



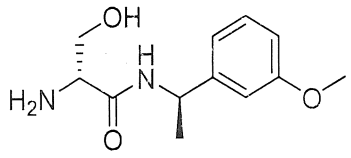
Thêm NBS (156 mg, 0,88 mmol) và AIBN (3 mg, 1% theo trọng lượng chất phản ứng) vào dung dịch chứa metyl 5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-metylbenzoat (260 mg, 0,88 mmol) trong 1,2-dicloetan (3 mL). Gia nhiệt dung dịch này đến 80°C trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (5 mL) và để nguội. Tách các lớp này ra và chiết tiếp phân đoạn nước này bằng DCM (2 x 10 mL). Làm khô các phân đoạn hữu cơ gom lại trên magie sulfat, lọc và cô. Phần cặn được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp, mặc dù bị nhiễm tạp chất là vật liệu ban đầu (10%) và metyl 2-(dibromometyl)-5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)benzoat (7%). MS: $[M+H]^+ = 375$.

Chế phẩm 181: tert-butyl N-[(1R)-2-hydroxy-1-{[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]carbamoyl}etyl]carbamat



Khuấy dung dịch chứa N-Boc-D-serin (103 mg, 0,5 mmol), (1R)-1-(3-metoxyphenyl)etan-1-amin (0,1 mL, 0,5 mmol), HATU (210 mg, 0,55 mmol) và trietylamin (0,3 mL, 1,5 mmol) trong DCM (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa (10 mL) vào và tách các lớp này ra. Chiết tiếp phân đoạn nước này bằng DCM (2 x 10 mL) và làm khô các phân đoạn hữu cơ gom lại trên magie sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 25 g, EtOAc 0 - 100% trong petrol) thu được hợp chất nêu tại đề mục (164 mg, 97%). MS: $[M+H]^+ = 339$.

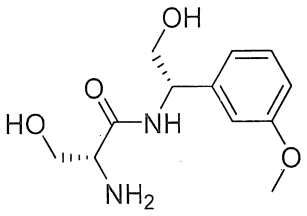
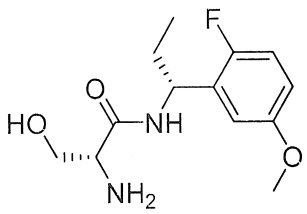
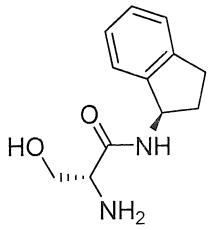
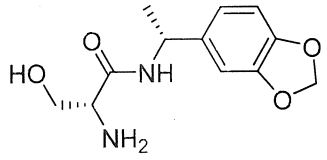
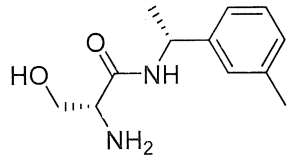
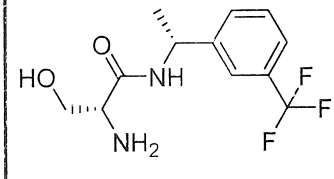
Chế phẩm 182: (2R)-2-amino-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

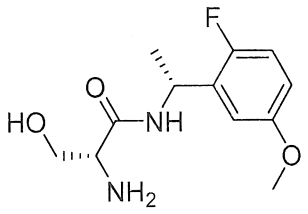
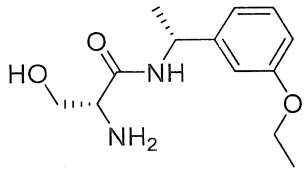
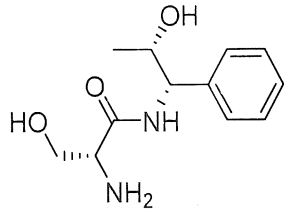
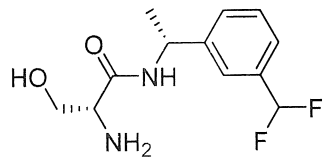
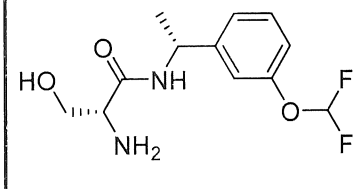
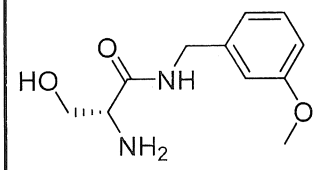
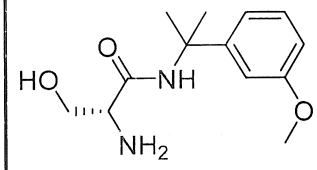
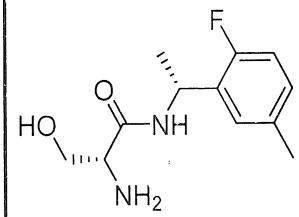


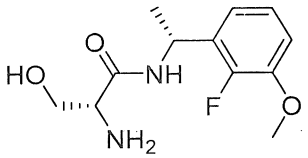
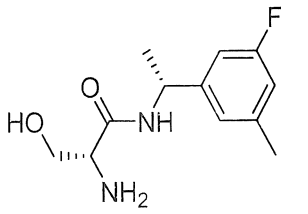
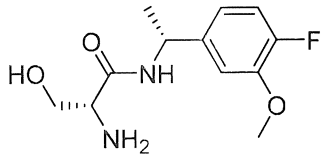
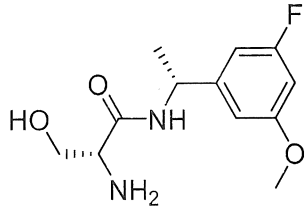
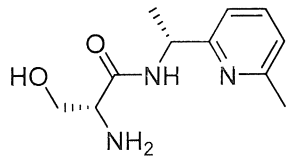
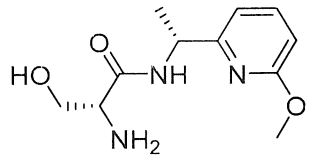
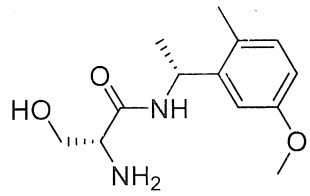
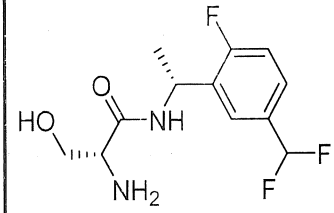
Thêm TFA (0,5 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl N-[(1R)-2-hydroxy-1-{[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]carbamoyl}etyl]carbamat (164 mg, 0,49 mmol) trong DCM (2 mL). Khuấy dung dịch tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó cô trong chân không. Thêm toluen (5 mL) vào phần cặn và cô hỗn hợp này lần nữa. Lặp lại quy trình này. Chế phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế. MS: $[M+H]^+ = 239$.

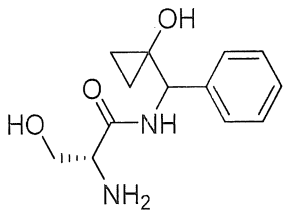
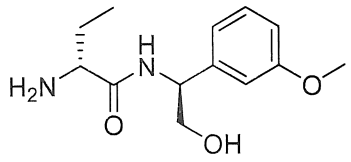
Các chế phẩm 183-206

Các chế phẩm dưới đây được điều chế theo cách tương tự với trình tự để điều chế các Chế phẩm 181 và 182.

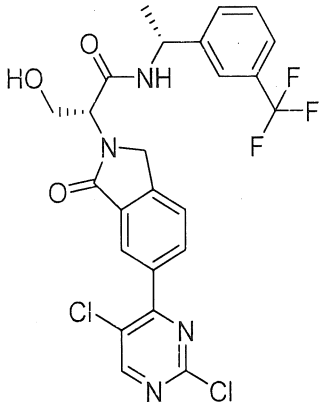
Chế phẩm	Cấu trúc	Tên	MS: $[M+H]^+$
183		(2R)-2-amino-3-hydroxy-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit	255
184		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)propyl]-3-hydroxypropanamit	271
185		(2R)-2-amino-N-[(1R)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-3-hydroxypropanamit	221
186		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)etyl]-3-hydroxypropanamit	253
187		(2R)-2-amino-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	233
188		(2R)-2-amino-3-hydroxy-N-[(1R)-1-[3-(triflometyl)phenyl]etyl]propanamit	277

189		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	257
190		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	253
191		(2R)-2-amino-3-hydroxy-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]propanamit	239
192		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-[3-(diflometyl)phenyl]etyl]-3-hydroxypropanamit	259
193		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-[3-(diflometoxy)phenyl]etyl]-3-hydroxypropanamit	275
194		(2R)-2-amino-3-hydroxy-N-[(3-metoxyphenyl)metyl]propanamit	225
195		(2R)-2-amino-3-hydroxy-N-[2-(3-metoxyphenyl)propan-2-yl]propanamit	253
196		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(2-flo-5-metylphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	241

197		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(2-flo-3-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	257
198		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(3-flo-5-metylphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	241
199		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	257
200		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	257
201		(2R)-2-amino-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	224
202		(2R)-2-amino-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit	240
203		(2R)-2-amino-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(5-metoxy-2-metylphenyl)etyl]propanamit	253
204		(2R)-2-amino-N-[(1R)-1-[5-(diflometyl)-2-flophenyl]etyl]-3-hydroxypropanamit	277

205		(2R)-2-amino-3-hydroxy-N-[(1-hydroxyxyclopropyl)(phenyl)metyl]propanamit	251
206		(2R)-2-amino-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]butanamit	253

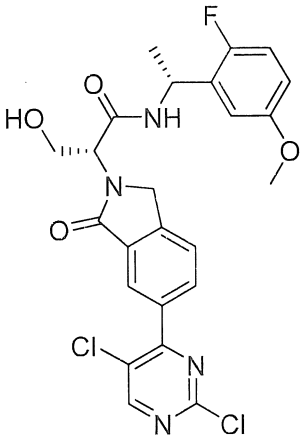
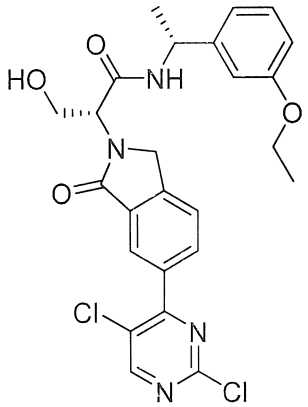
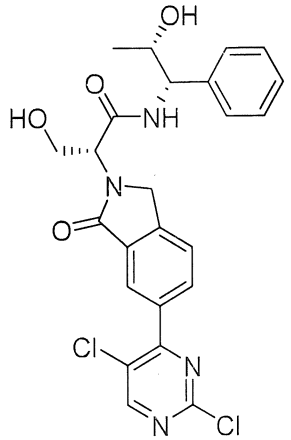
Chế phẩm 207: (2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-hydroxy-N-[(1R)-1-[3-(triflometyl)phenyl]etyl]propanamit

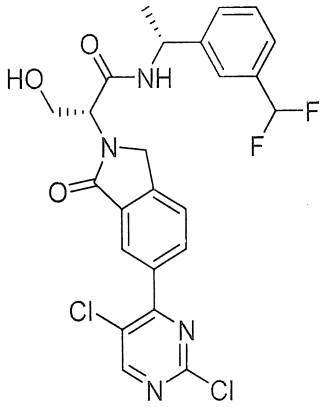
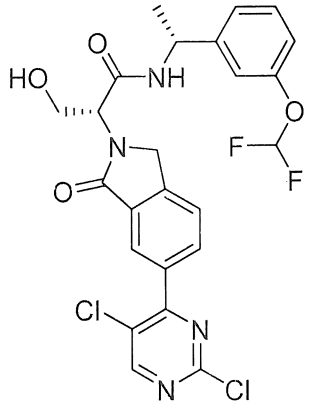
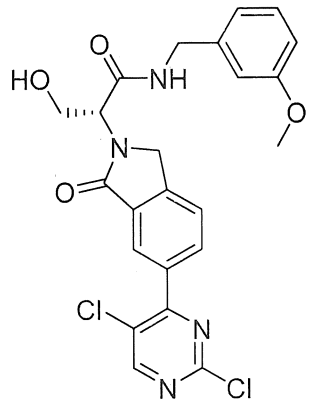
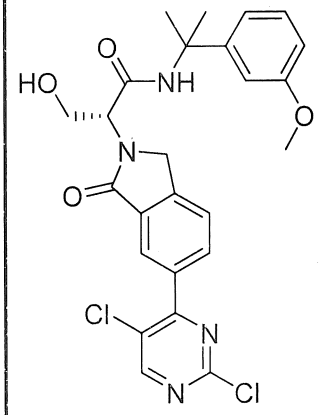


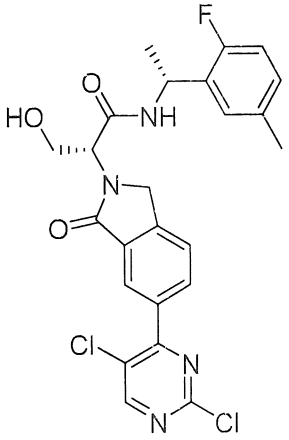
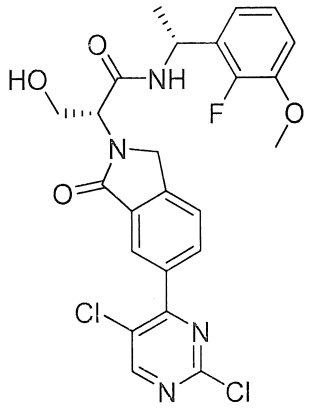
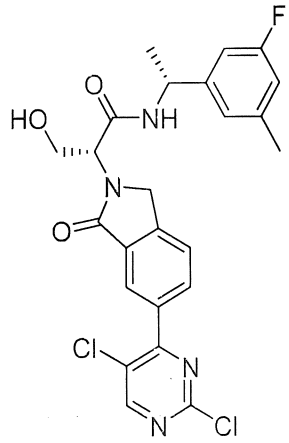
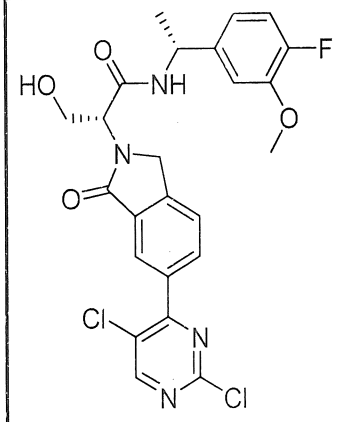
Gia nhiệt dung dịch chứa metyl 2-(bromometyl)-5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)benzoat (chế phẩm 180, 281 mg, 0,75 mmol), (2R)-2-amino-3-hydroxy-N-[(1R)-1-[3-(triflometyl)phenyl]etyl]-propanamit (chế phẩm 189, 207 mg, 0,75 mmol) và DIPEA (0,26 mL, 1,5 mmol) trong MeCN (5 mL) đến 80°C qua đêm. Cô hỗn hợp này và hòa tan phần cặn trong nước (10 mL) và EtOAc (10 mL). Tách các lớp này ra và chiết tiếp phân đoạn nước này bằng EtOAc (10 mL). Làm khô các phân đoạn hữu cơ gom lại trên magie sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 25 g, EtOAc 0 - 100% trong petrol) thu được hợp chất nêu tại đề mục (110 mg, 27%). MS: $[M+H]^+$ = 539.

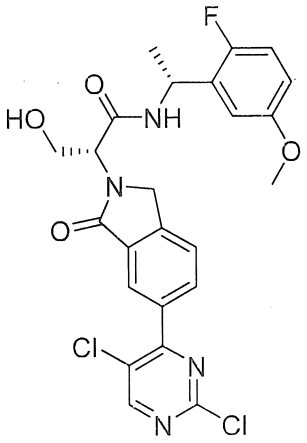
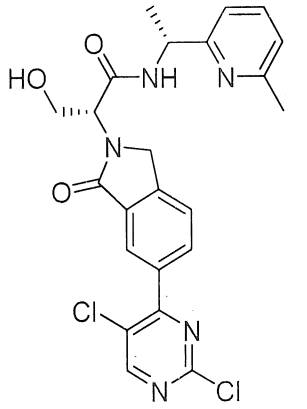
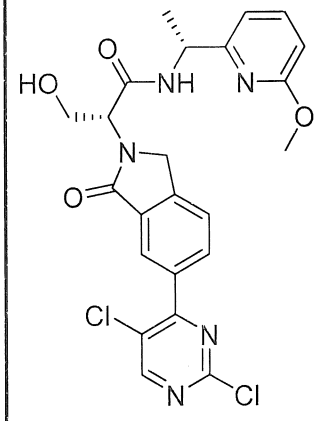
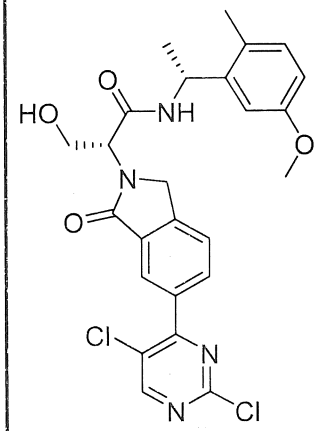
Các chế phẩm 208-224

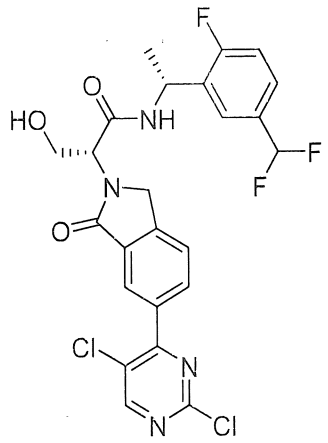
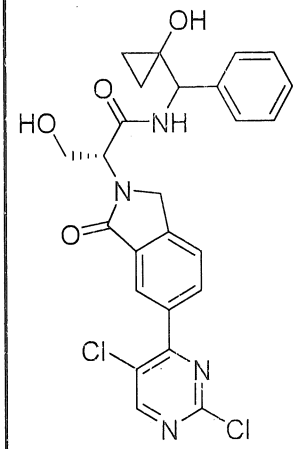
Các chế phẩm dưới đây được điều chế theo cách tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 207.

Chế phẩm	Cấu trúc	Tên	MS: $[M+H]^+$
208		(2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	519
209		(2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-etoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	515
210		(2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-hydroxy-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]propanamit	501

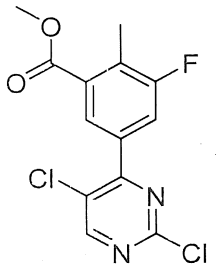
211		(2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-[3-(diflometyl)phenyl]etyl]-3-hydroxypropanamit	521
212		(2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-[3-(diflometoxy)phenyl]etyl]-3-hydroxypropanamit	537
213		(2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-hydroxy-N-[(3-metoxyphenyl)metyl]propanamit	487
214		(2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-hydroxy-N-[2-(3-metoxyphenyl)propan-2-yl]propanamit	515

215		(2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(2-flo-5-metylphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	503
216		(2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(2-flo-3-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	519
217		(2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-flo-5-metylphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	503
218		(2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	519

219		(2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	519
220		(2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	486
221		(2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit	502
222		(2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(5-metoxy-2-metylphenyl)etyl]propanamit	515

223		(2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-[5-(diflometyl)-2-flophenyl]etyl]-3-hydroxypropanamit	539
224		2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-hydroxy-N-[(1-hydroxyxyclopropyl)(phenyl)metyl]propanamit	513

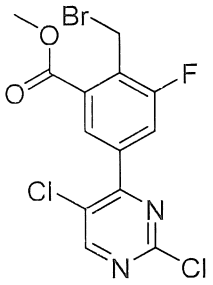
Chế phẩm 225: metyl 5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-3-flo-2-metylbenzoat



Gia nhiệt dung dịch chứa metyl 5-clo-3-flo-2-metylbenzoat (412 mg, 2,04 mmol), bis(pinacolato)diboron (621 mg, 2,45 mmol), KOAc (599 mg, 6,12 mmol) và XPhos palladacycle G3 (34 mg, 0,041 mmol) trong dioxan (4 mL) đến 100°C bằng vi sóng trong 1 giờ. Rót hỗn hợp thu được vào dung dịch chứa 2,4,5-triclopyrimidin (0,3 mL, 2,79 mmol) trong dioxan (5 mL) và dung dịch natri cacbonat 1M trong nước (4 mL, 4 mmol). Khử khí phản ứng này bằng cách sục khí nitơ qua, sau đó gia nhiệt đến 90°C qua đêm. Để nguội phản ứng, pha loãng bằng nước (10 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 10 mL). Làm khô các phân đoạn hữu cơ gom lại, lọc và cô. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc

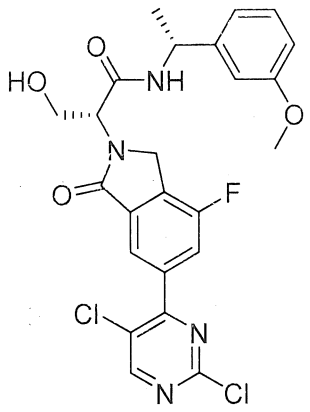
ký (SiO_2, cột 25 g, EtOAc 0 - 40% trong petrol) thu được hợp chất nêu tại đề mục (400 mg, 62%). MS: $[M+H]^+ = 315$.

Chế phẩm 226: metyl 2-(bromometyl)-3-flo-5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)benzoat



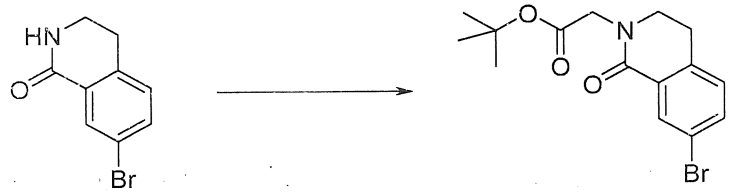
Chế phẩm 225 được bromua hóa bằng cách sử dụng quy trình tương tự để điều chế chế phẩm 180. 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,73 (1H, s), 8,39 (1H, s), 7,88 (1H, dd), 5,06 (2H, d), 4,02 (3H, s).

Chế phẩm 227: (2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit



Xử lý Chế phẩm 226 với Chế phẩm 182 như được mô tả trong quy trình điều chế chế phẩm 207. MS: $[M+H]^+ = 519$.

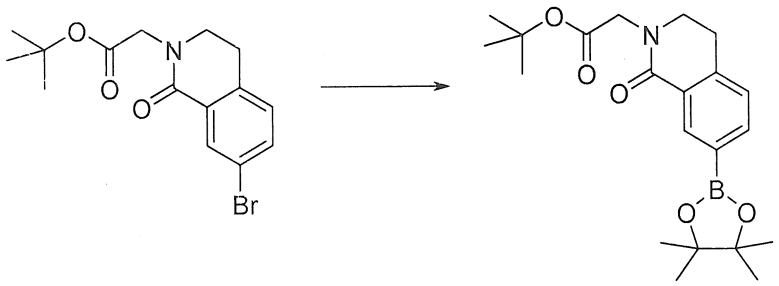
Chế phẩm 228: tert-butyl 2-(7-bromo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)axetat



Thêm từng phần nhỏ natri hydrit (60% trong dầu khoáng, 0,098 g, 2,44 mmol) vào 7-bromo-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on (0,500 g, 2,22 mmol) trong DMF (7,40 mL),

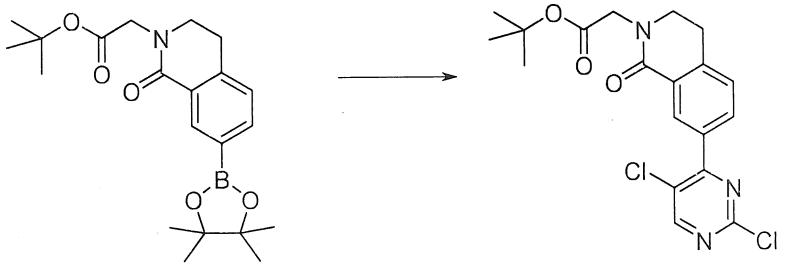
làm lạnh đến 0 °C (bể nước đá). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 0 °C. Thêm tert-butyl bromoaxetat (0,361 mL, 2,44 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Thêm nước vào và chiết pha nước này bằng etyl axetat (3x). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng dung dịch nước muối bão hòa (3x), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột trên silica gel (gradien rửa giải, 0-50%, etyl axetat/petrol 40-60 °C), thu được hợp chất nêu tại đề mục (694 mg), MS: $[M+H]^+ = 284$ (-tBu).

Chế phẩm 229: tert-butyl 2-[1-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]axetat



Hòa tan tert-butyl 2-(7-bromo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)axetat (0,694 g, 2,05 mmol), bispinacolatodiboron (0,676 g, 2,66 mmol) [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (0,075 g, 0,10 mmol) và kali axetat (0,502 g, 5,12 mmol) trong dioxan (5,12 mL) và khử khí trong môi trường khí nitơ (5 phút). Gia nhiệt phản ứng đến 90 °C trong 18 giờ. Sau thời gian này, thêm nước và etyl axetat vào. Lọc hỗn hợp này qua thiết bị tách pha và tách pha hữu cơ ra. Làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không, thu được hợp chất nêu tại đề mục (777 mg) là chất rắn màu nâu, chất rắn này được sử dụng luôn ở dạng hỗn hợp thô.

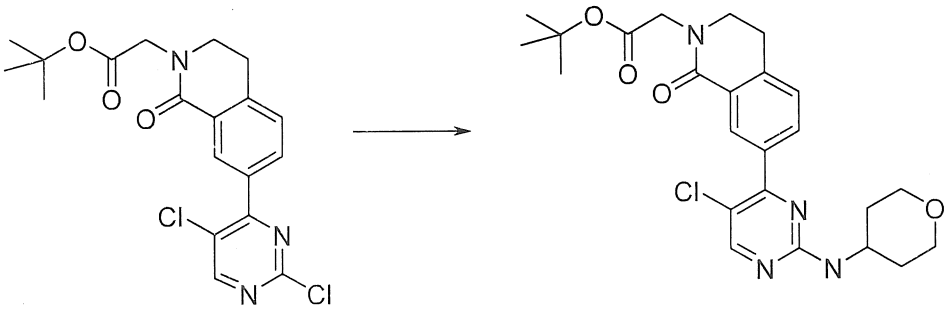
Chế phẩm 230: tert-butyl 2-[7-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]axetat



Thêm kali cacbonat (0,555 g, 4,02 mmol) vào tert-butyl 2-[1-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]axetat (0,777 g,

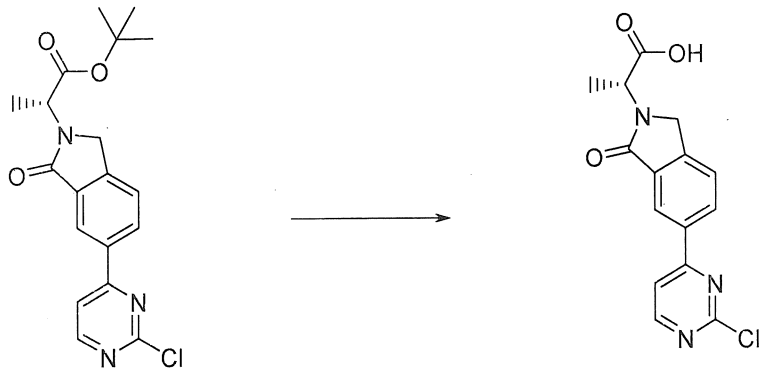
2,01 mmol), 2,4,5-triclopyrimidin (0,555 g, 3,03 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) trong dioxan (5,58 mL) và nước (2,79 mL). Gia nhiệt phản ứng đến 100°C trong 1 giờ. Tách lớp hữu cơ ra và rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa. Cho đi qua thiết bị tách và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột trên silica gel (gradien rửa giải, 0-100%, etyl axetat/petrol 40-60 °C), thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,701 g), MS: $[M+H]^+ = 352$ (-tBu).

Chế phẩm 231: tert-butyl 2-(7-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)axetat



Thêm diisopropyletylamin (0,900 mL, 5,17 mmol) vào tert-butyl 2-[7-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]axetat (0,701 g, 1,72 mmol) và 4-aminooxan (0,973 g, 8,61 mmol) trong DMF (8,61 mL). Gia nhiệt phản ứng đến 70°C trong 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và tinh chế phần cặn bằng thiết bị Biotage pha đảo MeCN/nước, gradien 0-40% rửa giải thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,497 g), MS: $[M+H]^+ = 473$.

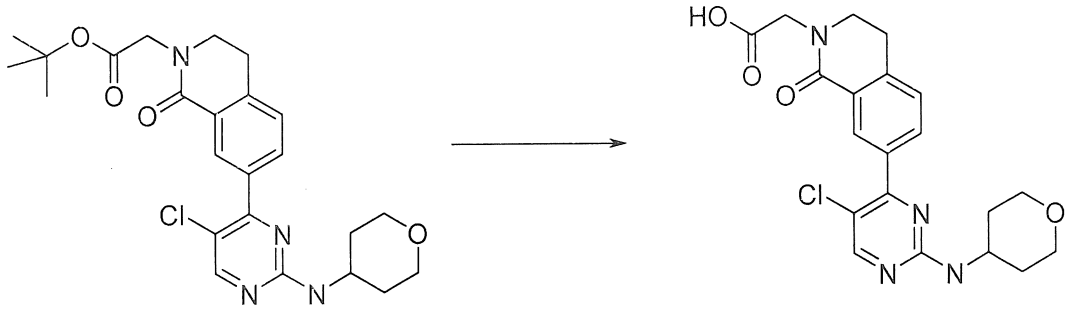
Chế phẩm 232: axit (2R)-2-[6-(2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic



Hòa tan tert-butyl (2R)-2-[6-(2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat (1,10 g, 2,95 mmol) trong DCM (19,7 mL) và TFA (9,83 mL),

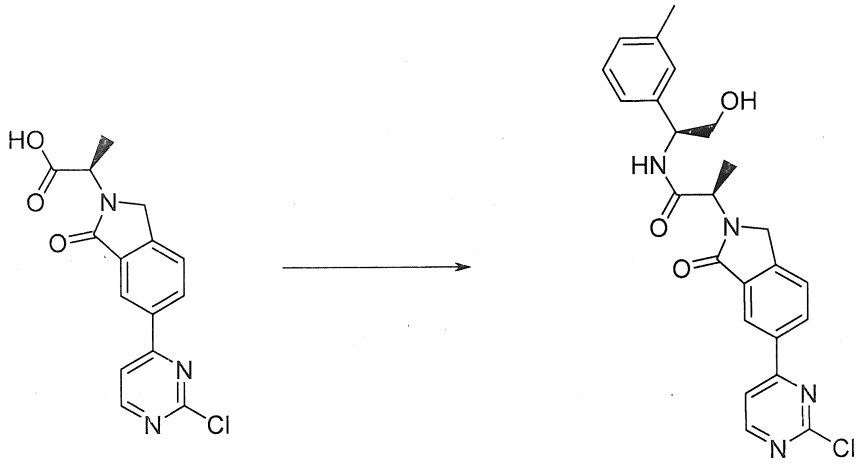
và khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng này trong chân không và kết tủa từ dietyl ete. Nghiền nhỏ chất rắn này với dietyl ete và làm khô trong chân không. Thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,922 g), MS: $[M+H]^+ = 318$.

Chế phẩm 233: axit 2-(7-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)axetic



Được điều chế như trên ngoại trừ việc sử dụng tert-butyl 2-(7-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)axetat thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,305 g) MS: $[M+H]^+ = 417$.

Chế phẩm 234: (2R)-2-[6-(2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit



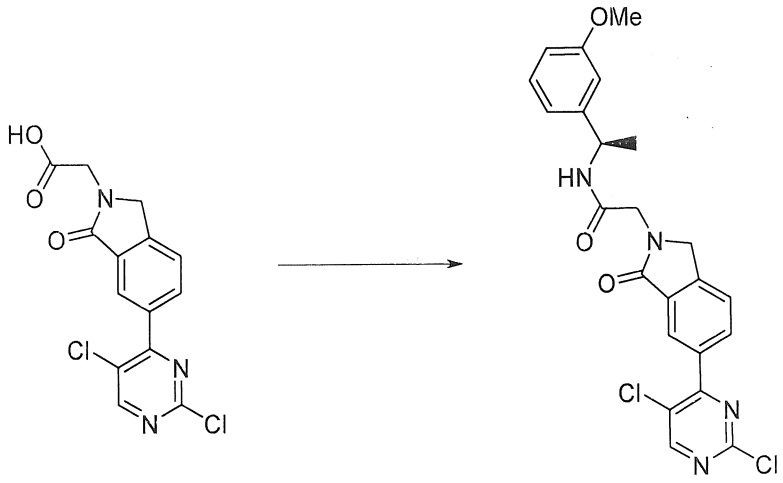
Thêm diisopropyletylamin (1,10 mL, 6,30 mmol) vào axit (2R)-2-[6-(2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic (0,499 g, 1,57 mmol), (2S)-2-amino-2-(3-metylphenyl)etan-1-ol hydroclorua (0,353 g, 1,89 mmol) và TBTU (0,758 g, 2,36 mmol) trong DMF (7,87 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước vào và chiết pha nước này bằng etyl axetat (3 x). Rửa các lớp hữu cơ gom lại, cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột trên

silica gel (gradien rửa giải, 0-100%, etyl axetat/xăng dầu mỏ 40-60 °C, thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,279 g) MS: $[M-H]^-$ = 449.

Chế phẩm 235: (2R)-2-[6-(2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

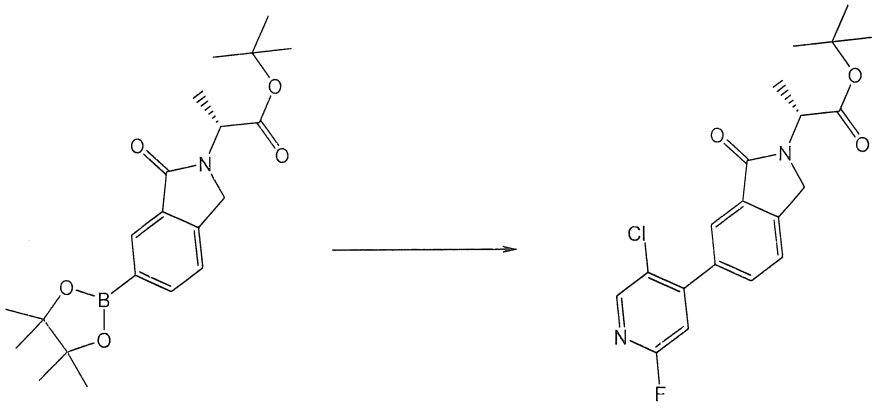
Được điều chế như trên ngoại trừ việc sử dụng (2S)-2-amino-2-(3-metoxyphenyl)etan-1-ol hydroclorua, và thực hiện bước thêm nước vào, thu lấy kết tủa tạo thành bằng phương pháp lọc chân không và rửa bằng nước và petrol. Làm khô trong tủ sấy chân không ở 40°C trong 2 giờ, thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,338 g) MS: $[M-H]^-$ = 465.

Chế phẩm 236: 2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit



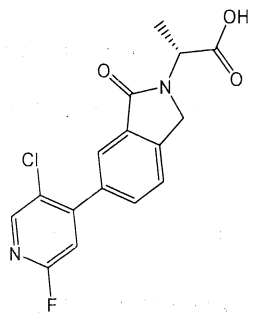
Thêm diisopropyletylamin (2,07 mL, 11,87 mmol) vào axit 2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetic (1,00 g, 2,97 mmol), (R)-(+)-1-(3-metoxyphenyl)etylamin) (0,672 g, 4,45 mmol) và HATU (1,693 g, 4,45 mmol) trong DMF (14,84 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thêm nước vào và chiết pha nước này bằng etyl axetat (3x). Cô các dịch hữu cơ gom lại trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột trên silica gel (gradien rửa giải, 0-100%, etyl axetat/petrol 40-60 °C), thu được 813 mg, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9,03 (1H, s), 8,57 (1H, d), 8,13 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 7,28-7,20 (1H, m), 6,94-6,85 (2H, m), 6,85-6,77 (1H, m), 4,99-4,89 (1H, m), 4,63 (2H, s), 4,27 (2H, s), 3,76 (3H, s), 1,38 (3H, d).

Chế phẩm 237: tert-butyl (2R)-2-[6-(5-clo-2-flopyridin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat



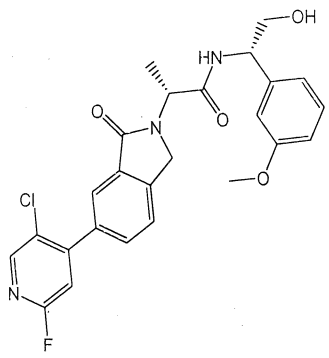
Gia nhiệt hỗn hợp gồm tert-butyl (2R)-2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat (Chất trung gian 89, 1,13 g, 2,92 mmol), 2-flo,4-iodo,5-clopyridin (1,50 g, 5,84 mmol, 2 đương lượng), $Pd(PPh_3)_4$ (337 mg, 0,1 đương lượng), natri cacbonat trong nước (2,92 mL, 2M, 5,84 mmol) và dioxan (20 mL) trong môi trường khí nitơ ở 90°C qua đêm. Phân bố hỗn hợp này giữa EtOAc và nước. Chiết lớp nước này bằng EtOAc bổ sung. Rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước (x2) và nước muối trước khi làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô thu được chất rắn màu nâu. Tinh chế bằng cột silica, rửa giải bằng EtOAc 20-100% trong petrol thu được hợp chất nêu tại đề mục (403 mg) là chất rắn màu trắng. LC-MS: $[M+H]^+ = 391$

Chế phẩm 238: axit (2R)-2-[6-(5-clo-2-flopyridin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic



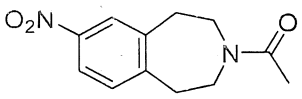
Thêm HCl 4M trong dioxan (2,58 mL, 10,3 mmol, 10 đương lượng) vào dung dịch chứa tert-butyl (2R)-2-[6-(5-clo-2-flopyridin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat (403 mg, 1,03 mmol) trong DCM (8 mL) và phản ứng này khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng đến khi khô thu được hợp chất nêu tại đề mục (291 mg). LC-MS: $[M+H]^+ = 335$

Chế phẩm 239: (2R)-2-[6-(5-clo-2-flopyridin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit



Thêm trietylamin (242 mL, 1,73 mmol, 4 đương lượng), muối (2S)-2-amino-2-(3-metoxyphenyl)etan-1-ol hydroclorua (97 mg, 0,48 mmol, 1,1 đương lượng) và TBTU (153 mg, 0,48 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa axit (2R)-2-[6-(5-clo-2-flopyridin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoic (145 mg,0,43 mmol) trong DCM (2 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 66 giờ. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa DCM và nước. Chiết pha nước này bằng DCM bổ sung và sau đó rửa pha hữu cơ gom lại bằng nước (x2), natri bicacbonat (x2) và nước muối trước khi làm khô (MgSO4), lọc và cô. Tinh chế bằng cột silica, rửa giải bằng EtOAc 50-100% trong petrol tiếp theo là MeOH 0-10% trong EtOAc thu được hợp chất nêu tại đề mục (108 mg). LC-MS: $[M+H]^+ = 484$

Chế phẩm 240: 1-(7-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-yl)etan-1-on



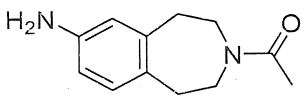
Thêm từng giọt axit sulfuric (35,0 mL, 35,0 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin (3,0 g, 20,4 mmol) trong 1,4-dioxan (35 mL)

và loại bỏ dung môi trong chân không thu được thể nhão dính. Thêm lượng nhỏ *iso*-propanol (*khoảng* 5 mL) vào gây hóa rắn tiếp theo là EtOAc (50 mL) và khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thu lấy chất rắn này bằng cách lọc, và rửa bánh lọc bằng EtOAc (25 mL) và *iso*-hexan (50 mL) thu được 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin sulfat (4,0 g, 16,1 mmol, 79%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Thêm từng phần nhỏ 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin sulfat (4,0 g, 16,3 mmol) ở 0°C vào hỗn hợp được khuấy gồm axit nitric (70% khối lượng/khối lượng, 10,0 mL, 157,0 mmol) và axit sulfuric (95% khối lượng/khối lượng,10,0 ml, 178,0 mmol) và khuấy hỗn hợp tạo thành ở 0°C trong 2 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng lạnh vào nước đá và để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Bazơ hóa hỗn hợp này bằng cách thêm dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và chiết bằng EtOAc (3 x 300 mL). Gộp các dịch chiết hữu cơ lại, sau đó làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không thu được 7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin là chất rắn màu nâu (3,5 g, 112%). LC-MS: $[M+H]^+$ = 504. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Hòa tan 7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin thô (3,5g) trong DCM (40 mL,) và thêm DIPEA (3,13 mL, 17,94 mmol) vào, tiếp đó thêm từng giọt axetic anhydrit (1,69 mL, 17,94 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và pha loãng bằng DCM (50 mL), sau đó rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (50 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được chất rắn màu nâu (5 g). Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, MeOH 0-5% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (2,40 g, 7,68 mmol, 47%) là chất rắn màu nâu vàng. LC-MS: [M+H]+ = 235.

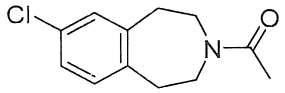
Chế phẩm 241: 1-(7-amino-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-yl)etan-1-on



Hydro hóa hỗn hợp gồm 1-(7-nitro-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-yl)etanon (2,40 g, 7,68 mmol) và Pd-C (150 mg, 0,141 mmol) trong EtOH (18 mL) ở 2 Bar trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp dị thể này, rửa bằng EtOH (2 x 40 mL) và sau đó cô thu được chất rắn màu đỏ. Nạp sản phẩm thô này vào cột SCX (10 g) trong MeOH. Rửa cột bằng MeOH và sau đó pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Cô hỗn

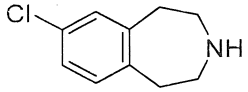
hợp tạo thành trong chân không thu được chất rắn màu đỏ. Kết tinh lại chất rắn màu đỏ này từ EtOH nóng (~10 mL) và lọc chất rắn tạo thành, rửa bằng EtOH, và làm khô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (650 mg) là chất rắn màu vàng. Rửa tiếp bánh lọc bằng EtOH (50 mL) và sau đó cô thu được mẻ thứ hai của hợp chất nêu tại đề mục (440 mg) là chất rắn màu nâu. Rửa tiếp bánh lọc bằng EtOH (50 mL) và sau đó cô thu được mẻ thứ ba của hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn màu nâu (200 mg). Gộp ba phân đoạn này lại thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,29 g, 78%) là chất rắn màu nâu. LC-MS (nhóm mang màu kém): [M+H]+ = 205.

Chế phẩm 242: 1-(7-clo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-yl)etan-1-on



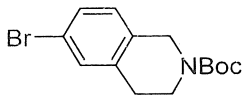
Thêm từng giọt dung dịch chứa 1-(7-amino-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-yl)etanon (800 mg, 3,92 mmol) trong MeCN (19,6 ml) vào hỗn hợp gồm đồng (II) clorua (632 mg, 4,70 mmol) và butyl nitrit (0,687 mL, 5,88 mmol) trong MeCN (19,6 mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm nước (50 mL) vào và chiết sản phẩm thô bằng EtOAc (3 × 50 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được chất rắn màu nâu. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, EtOAc 50-100%/isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (260 mg, 1,10 mmol, 28%) ở dạng dầu không màu, dầu này hóa rắn khi để yên thu được chất rắn màu nâu vàng. LC-MS (nhóm mang màu kém): [M+H]+ = 224.

Chế phẩm 243: 7-clo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin



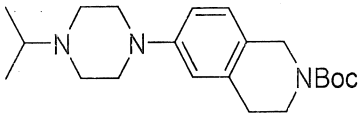
Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp gồm 1-(7-clo-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-yl)etanon (40 mg, 0,18 mmol) và HCl 6M (2,0 mL, 12,00 mmol) và khuấy trong 18 giờ. Bazơ hóa phản ứng này bằng NaOH 2 M (trong nước) và chiết bằng EtOAc (3 x 15 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng dầu màu vàng. Sản phẩm này (độ tinh khiết NMR 80%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LC-MS (nhóm mang màu kém): [M+H]+ = 182.

Chế phẩm 244: tert-butyl 6-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



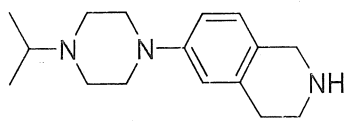
Thêm từng giọt dung dịch chứa di-*tert*-butyldicacbonat (1,11 mL, 4,76 mmol) trong DCM (4 mL) vào huyền phù chứa 6-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,990 g, 4,67 mmol) trong DCM (6 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không thu được *tert*-butyl 6-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (1,564 g, 4,66 mmol, 100%) ở dạng dầu màu da cam. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 7,39 (1H, d), 7,36 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 4,45 (2H, s), 3,53 (2H, dd), 2,77 (2H, dd), 1,43 (9H, s).

Chế phẩm 245: *tert*-butyl 6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



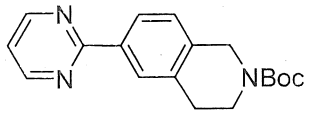
Nạp RuPhos-Pd G3 (25 mg, 0,030 mmol) và natri *tert*-butoxit (92 mg, 0,953 mmol) vào ống vi sóng. Tạo chân không ống này và nạp đầy lại bằng khí nitơ (x 3). Thêm dung dịch chứa *tert*-butyl 6-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (200 mg, 0,596 mmol) trong THF (1,2 mL), tiếp theo là 1-isopropylpiperazin (111 µL, 0,774 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này qua đêm ở 65°C trong môi trường khí nitơ. Làm lạnh phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc (10 mL) và lọc qua xelit, pha loãng bằng EtOAc (50 mL). Cô dịch lọc và tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, 0-10% (amoniac 0,7 M/MeOH) trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (125 mg, 49%) ở dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 6,98 (1H, d), 6,77 (1H, dd), 6,69 (1H, d), 4,38 (2H, s), 3,50 (2H, dd), 3,10 – 3,03 (4H, m), 2,71 (2H, dd), 2,68 – 2,62 (1H, m), 2,59 – 2,52 (4H, m), 1,43 (9H, s), 1,00 (6H, d).

Chế phẩm 246: 6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin



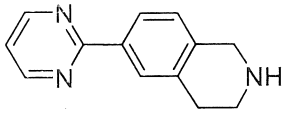
Khuấy hỗn hợp gồm *tert*-butyl 6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (125 mg, 0,29 mmol) và TFA (0,34 mL, 4,38 mmol) trong DCM (1 mL,) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nạp hỗn hợp phản ứng vào cột SCX (2 g) trong MeOH. Rửa cột bằng MeOH và sau đó pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Cô hỗn hợp tạo thành trong chân không thu được 6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (80 mg, 0,29 mmol, 100%) ở dạng dầu màu vàng. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 6,83 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,07 – 3,00 (m, 4H), 2,90 (dd, 2H), 2,71 – 2,58 (m, 3H), 2,59 – 2,51 (m, 4H), 1,00 (d, 6H).

Chế phẩm 247: *tert*-butyl 6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



Nạp *tert*-butyl 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (0,300 g, 0,835 mmol), 2-clopyrimidin (0,080 g, 0,696 mmol) và Sphos-Pd G3 (11 mg, 0,014 mmol) vào ống vi sóng. Tạo chân không ống này và làm đầy lại bằng khí nitơ (x 3). Thêm 1,4-dioxan (7 ml) vào, tiếp theo là lithi hydroxit 2 M (trong nước) (1,39 ml, 2,78 mmol). Tạo chân không ống này và làm đầy lại bằng khí nitơ (x 2) và khuấy qua đêm ở 80 °C. Pha loãng hỗn hợp phản ứng đã nguội bằng EtOAc (15 mL) và nước (15 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng EtOAc (2 x 15 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (50 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 0-50% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (106 mg, 46%) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,89 (2H, d), 8,24 – 8,17 (2H, m), 7,44 (1H, t), 7,33 (1H, d), 4,58 (2H, s), 3,60 (2H, dd), 2,89 (2H, dd), 1,45 (9H, s).

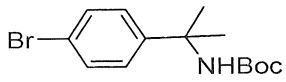
Chế phẩm 248: 6-(pyrimidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 246. Sản phẩm này thu được với độ tinh khiết 90% và được sử dụng trong bước

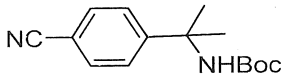
tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,87 (2H, d), 8,19 – 8,09 (2H, m), 7,41 (1H, t), 7,16 (1H, d), 4,08 (1H, s), 3,92 (2H, s), 2,99 (2H, dd), 2,79 (2H, dd).

Chế phẩm 249: tert-butyl (2-(4-bromophenyl)propan-2-yl)carbamat



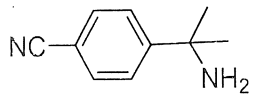
Thêm Boc-anhydrit (278 µl, 1,197 mmol) và trietylamin (306 µl, 2,195 mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-bromophenyl)propan-2-amin.HCl (250 mg, 0,998 mmol) trong DCM (10 mL) ở 0 °C. Để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Rửa hỗn hợp phản ứng với HCl 1M (trong nước) (5 mL), và nước muối (5 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (332 mg, 101%) ở dạng dầu không màu, dầu này hóa rắn khi để yên. 1H NMR (Clorofom-d) δ: 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,52 (d, 9H).

Chế phẩm 250: *tert*-butyl (2-(4-xyanophenyl)propan-2-yl)carbamat



Thêm kẽm xyanua (99 mg, 0,845 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (122 mg, 0,106 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (2-(4-bromophenyl)propan-2-yl)carbamat (332 mg, 1,057 mmol) trong DMF (1 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, và làm phân bố giữa nước (2 mL) và Et_2O (3 mL). Chiết sản phẩm thô bằng Et_2O (2 x 3 mL) và làm khô các dịch chiết hữu cơ gom lại ($MgSO_4$) và cô trong chân không thu được dầu. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, EtOAc 0 - 50% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục. LC-MS: [M+Na]+ = 283

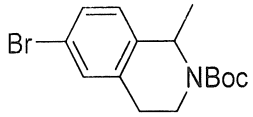
Chế phẩm 251: 4-(2-aminopropan-2-yl)benzonitril



Khuấy *tert*-Butyl (2-(4-xyanophenyl)propan-2-yl)carbamat (100 mg, 0,384 mmol) trong axit formic (1 mL) trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm từng giọt hỗn hợp phản ứng vào dung dịch được khuấy chứa natri cacbonat (3,0 g, 28,3 mmol) trong nước (10 mL). Chiết pha nước này bằng etyl axetat (3 x 10 mL) và rửa các pha hữu cơ gom lại

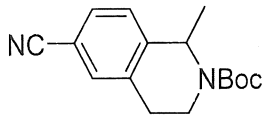
bằng nước muối (10 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô đến khi khô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (57 mg, 91%) ở dạng dầu không màu. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,68 – 7,62 (m, 4H), 1,56 – 1,50 (m, 6H).

Chế phẩm 252: *tert*-butyl 6-bromo-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



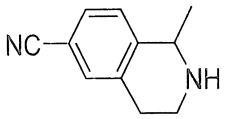
Thêm Boc-anhydrit (0,360 mL, 1,550 mmol) vào dung dịch chứa 6-bromo-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (292 mg, 1,291 mmol) trong DCM (5 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (cột 12 g, EtOAc 0-20% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (307 mg, 67%) ở dạng dầu không màu. LC-MS: [M-tBu]+ = 270.

Chế phẩm 253: *tert*-butyl 6-xyano-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



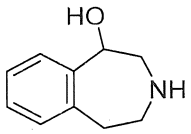
Khử khí bằng khí nitơ dung dịch chứa *tert*-butyl 6-bromo-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (85 mg, 0,261 mmol) và kẽm xyanua (32 mg, 0,274 mmol) trong DMA (2 mL) trong 10 phút và thêm $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0,026 mmol) làm 4 phần vào. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C (nhiệt độ khối) trong môi trường khí nitơ trong 2 giờ và để cho nguội đến nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp này qua Xelit, pha loãng bằng EtOAc (50 mL). Rửa dịch lọc bằng dung dịch $NaHCO_3$ (trong nước) bão hòa (2 x 10 mL), nước (2 x 10 mL) và nước muối (2 x 10 mL). Sau đó làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 0-20% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (56 mg, 78%) là chất rắn không màu. LC-MS: [M-tBu]+ = 217.

Chế phẩm 254: 1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbonitril



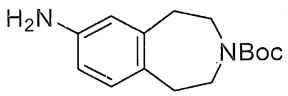
Hòa tan *tert*-Butyl 6-xyano-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (56 mg, 0,206 mmol) trong DCM (2,6 mL) và thêm TFA (317 µl, 4,11 mmol) vào ở 0 °C. Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1,5 giờ. Nạp hỗn hợp phản ứng vào cột SCX (2 g) trong MeOH. Rửa cột bằng MeOH và sau đó pha loãng sản phẩm này bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Cô hỗn hợp tạo thành trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (32 mg, 86%) ở dạng dầu không màu. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LC-MS : [M+H]+ =173 (nhóm mang màu kém).

Chế phẩm 255: 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-ol



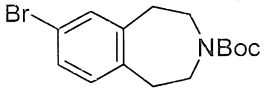
Làm lạnh dung dịch chứa 2,2,2-triflo-1-(1-metylen-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-yl)etanon (chế phẩm 153) (200 mg, 0,784 mmol) trong MeOH (9,5 mL):DCM (10 mL) đến -78°C, sau đó xử lý với ozon cho đến khi dung dịch này chuyển thành màu xanh nước biển (khoảng 15 phút). Sục nitơ qua cho đến khi màu xanh nước biển biến mất, sau đó thêm $NaBH_4$ (89 mg, 2,351 mmol) vào và khuấy dung dịch tạo thành trong 3 giờ trong khi làm ấm đến 20 °C. Cô hỗn hợp phản ứng thu được 2,2,2-triflo-1-(1-hydroxy-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-yl)etanon (100 mg, hiệu suất 49%) ở dạng dầu, dầu này được sử dụng mà không cần xác định đặc điểm và tinh chế trong bước tiếp theo. Hòa tan sản phẩm thô này trong MeOH (3,3 mL) xử lý với NaOH 2 M (trong nước) (0,784 mL, 1,567 mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Thêm axit axetic (0,135 mL, 2,351 mmol) vào và pha loãng hỗn hợp này bằng MeOH (4 mL), sau đó nạp vào cột SCX (2 g) rửa cột bằng MeOH và sau đó pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Cô hỗn hợp tạo thành trong chân không thu được 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-ol (38 mg, hiệu suất 27%) là chất rắn không màu. LC-MS : [M+H]+ = 164.

Chế phẩm 256: *tert*-butyl 7-amino-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-carboxylat



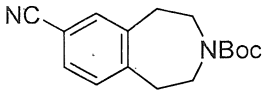
Hydro hóa hỗn hợp gồm *tert*-butyl 7-nitro-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat (1,94 g, 6,64 mmol) và Pd-C (0,127 g, 0,119 mmol) trong EtOH (18 mL):THF (4 mL) ở áp suất 2 Bar trong 16 giờ. Lọc hỗn hợp thu được qua Xelit, rửa bằng EtOH (2 x 10 mL) và sau đó cô thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng dầu màu vàng (1,74 g, 90%). LC-MS [M-tBu+H]+ = 207

Chế phẩm 257: *tert*-butyl 7-bromo-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-carboxylat



Thêm từng giọt dung dịch chứa *tert*-butyl 7-amino-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat (1,742 g, 6,64 mmol) trong MeCN (33 ml) vào hỗn hợp gồm đồng (II) bromua (1,780 g, 7,97 mmol) và butyl nitrit (1,164 ml, 9,96 mmol) trong MeCN (33 ml) ở 60 °C. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 2 giờ sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm nước (50 mL) vào và chiết sản phẩm thô bằng EtOAc (3 x 50 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ gom lại ($MgSO_4$) và lọc. Cô dịch lọc trong chân không đến khi khô thu được sản phẩm thô ở dạng dầu màu nâu, tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, EtOAc 0 - 20% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (450 mg, 19%) ở dạng dầu không màu. LC-MS [M-tBu+H]+ = 270 (for ^{79}Br).

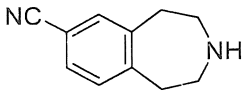
Chế phẩm 258: *tert*-butyl 7-xyano-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-carboxylat



Khử khí bằng nitơ dung dịch chứa *tert*-butyl 7-bromo-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat (440 mg, 1,349 mmol) và kẽm xyanua (166 mg, 1,416 mmol) trong DMA (10 mL) trong 10 phút. Sau đó thêm $Pd(PPh_3)_4$ (156 mg, 0,135 mmol) vào và sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C trong môi trường khí nitơ trong 2 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó lọc qua Xelit pha

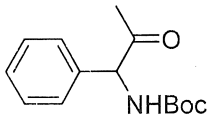
loãng bằng EtOAc (50 mL). Rửa dịch lọc bằng dung dịch $NaHCO_3$ (trong nước) bão hòa (2 x 10 mL), nước (2 x 10 mL) và nước muối (2 x 10 mL). Sau đó làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và cô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 0-20% trong *iso*-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (240 mg, 65%) ở dạng dầu không màu, dầu này hóa rắn khi để yên thu được chất rắn không màu. LC-MS : [M-tBu+H]+ = 217.

Chế phẩm 259: 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-carbonitril



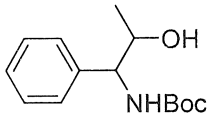
Hòa tan *tert*-Butyl 7-xyano-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat (50 mg, 0,184 mmol) trong DCM (2,4 mL) và thêm TFA (283 µl, 3,67 mmol) vào ở 0 °C. Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1,5 giờ. Nạp hỗn hợp phản ứng thô vào cột SCX (2 g) trong MeOH. Rửa cột bằng MeOH và pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Cô dung dịch tạo thành trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (27 mg, 81%) ở dạng dầu không màu. LC-MS: [M+H]+ = 173.

Chế phẩm 260: *tert*-butyl (2-oxo-1-phenylpropyl)carbamat



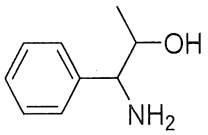
Thêm trietylamin (580 µL, 4,16 mmol) vào dung dịch chứa 1-amino-1-phenylpropan-2-on hydroclorua (350 mg, 1,885 mmol) và Boc-anhydrit (462 mg, 2,074 mmol) trong THF (14 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa dung dịch $NaHCO_3$ (trong nước) bão hòa (50 mL) và EtOAc (50 mL). Chiết lớp nước này bằng EtOAc (50 mL) và rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước (50 mL), nước muối (50 mL), làm khô ($MgSO_4$) lọc và cô trong chân không thu được sản phẩm thô (470 mg). Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, EtOAc 0-100% trong *iso*-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (183 mg, 38%) ở dạng dầu không màu, dầu này hóa rắn khi để yên. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 7,60 (1H, d), 7,42 – 7,23 (5H, m), 5,25 (1H, d), 2,03 (3H, s), 1,38 (9H, s).

Chế phẩm 261: *tert*-butyl (2-hydroxy-1-phenylpropyl)carbamat



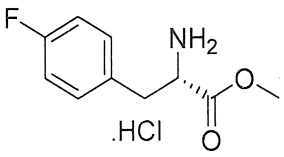
Thêm natri borohydrit (31,9 mg, 0,825 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (2-oxo-1-phenylpropyl)carbamat (210 mg, 0,825 mmol) trong MeOH (3 mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được sản phẩm thô là chất rắn màu trắng (200 mg). Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, THF 0-10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (172 mg, 80%) là chất rắn màu trắng. Sản phẩm này thu được ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân *cis* và *trans* có tỷ lệ 84:16 như được xác định bởi ^{1}H NMR và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LC-MS: [M-tBu+H]+ = 196.

Chế phẩm 262: 1-amino-1-phenylpropan-2-ol



Thêm TFA (1,3 mL, 16,70 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl (2-hydroxy-1-phenylpropyl)carbamat (0,170 g, 0,338 mmol) trong DCM (5 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Nạp hỗn hợp phản ứng thô vào cột đã nhồi SCX. Rửa cột bằng MeOH (3 thể tích cột), và pha loãng sản phẩm này bằng NH_3 1% trong MeOH (3 thể tích cột). Cô dung dịch tạo thành trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (104 mg, 95%) ở dạng dầu. Sản phẩm này thu được ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân *cis* và *trans* có tỷ lệ 10:1 như được xác định bởi ^{1}H NMR và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LC-MS: [M+H]+ = 152.

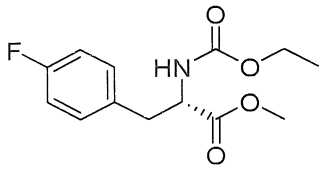
Chế phẩm 263: metyl (S)-2-amino-3-(4-flophenyl)propanoat hydroclorua



Khuấy metanol (10 mL) và làm lạnh trong bể nước đá và xử lý từng giọt với axetyl clorua (1,8 mL, 25,3 mmol). Khuấy dung dịch này trong 10 phút, xử lý với axit (*S*)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-flophenyl)propanoic (730 mg, 2,58 mmol) và

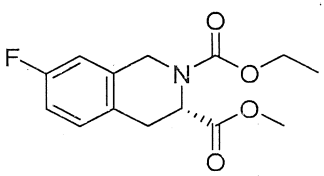
khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung dịch này thu được hợp chất nêu tại đề mục (610 mg, 99%) là chất rắn màu vàng. LC-MS: [M+H]+ = 198.

Chế phẩm 264: metyl (S)-2-((etoxycarbonyl)amino)-3-(4-flophenyl)propanoat



Làm lạnh thể huyền phù được khuấy chứa (*S*)-metyl 2-amino-3-(4-flophenyl)propanoat.HCl (610 mg, 2,61 mmol) trong DCM (10 mL) và pyridin (439 µl, 5,43 mmol) trong bể nước đá và xử lý từng giọt với dung dịch chứa etyl cloroformat (266 µl, 2,77 mmol) trong DCM (1 mL). Để dung dịch tạo thành ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy huyền phù màu vàng thu được trong 30 phút. Phân bố thể huyền phù này giữa nước (20 mL) và etyl axetat (20 mL) và tách các lớp này ra. Chiết lớp nước này bằng etyl axetat (2 x 20 mL) và rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước (20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi thu được dầu màu vàng (683 mg), tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 0-25% trong *iso*-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (648 mg, 91%) ở dạng dầu không màu. LC-MS: [M+H]+ = 270.

Chế phẩm 265: 2-etyl 3-metyl (S)-7-flo-3,4-dihydroisoquinolin-2,3(1H)-dicarboxylat

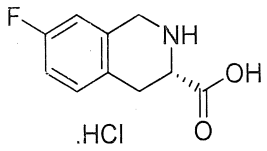


Xử lý từng giọt thể huyền phù được khuấy chứa (*S*)-metyl 2-((etoxycarbonyl)amino)-3-(4-flophenyl)propanoat (646 mg, 2,399 mmol) và paraformaldehyt (76 mg, 2,52 mmol) trong axit axetic (3 mL) với axit sulfuric đậm đặc (1 mL) và khuấy qua đêm thu được dung dịch trong suốt. Phân bố hỗn hợp này giữa nước (20 mL) và etyl axetat (20 mL). Tách các lớp này ra và chiết lớp nước này bằng etyl axetat (2 x 20 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng dung dịch $NaHCO_3$ (trong nước) bão hòa (2 x 20 mL) tiếp theo là nước muối (20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 0-25% trong

iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (492 mg, 72%) ở dạng dầu không màu. LC-MS: [M+H]+ = 282.

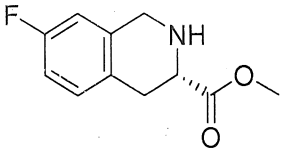
(lưu ý: sản phẩm này cũng được phân tích bằng ^{1}H NMR, đã cho thấy hỗn hợp gồm các cấu hình riêng tetrahydroquinolin)

Chế phẩm 266: Hydroclorua của axit (*S*)-7-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic



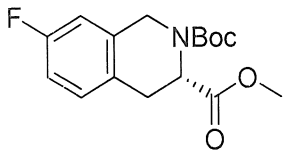
Khuấy hỗn hợp gồm (*S*)-2-etyl 3-metyl 7-flo-3,4-dihydroisoquinolin-2,3(1H)-dicarboxylat (487 mg, 1,731 mmol) và axit clohydric 5 N (8 mL) và gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 24 giờ và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày thu được chất rắn màu trắng ở dạng huyền phù trong dung dịch màu vàng. Làm hồi lưu hỗn hợp này trong 6 giờ nữa thu được dung dịch trong, sau đó kết tủa màu trắng. Để hỗn hợp này nguội và lọc. Rửa chất rắn này bằng nước (5 mL) và làm khô thu được hợp chất nêu tại đề mục (204 mg, 50%) ở dạng chất rắn màu kem. Thu lấy sản phẩm bổ sung (170 mg, 38%) với độ tinh khiết 90% bằng cách cô dịch lọc trong chân không. Cả hai sản phẩm được gom lại và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LC-MS: [M+H]+ = 196.

Chế phẩm 267: metyl (*S*)-7-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylat



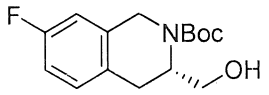
Khuấy metanol (10 mL) và làm lạnh trong bể nước đá và xử lý từng giọt với axetyl clorua (1 mL, 14,06 mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút, xử lý với axit (*S*)-7-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.HCl (374 mg, 1,615 mmol) và khuấy qua đêm thu được dung dịch trong suốt. Làm bay hơi dung dịch này và phân bố phần cặn giữa ete (10 mL) và dung dịch $NaHCO_3$ (trong nước) bão hòa (10 ml). Tách các lớp này ra và chiết lớp nước này bằng ete (2 x 10 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (10 mL), làm khô ($Na2SO_4$) và làm bay hơi thu được hợp chất nêu tại đề mục (313 mg, 88%) ở dạng dầu màu nâu. LC-MS: [M+H]+ = 210.

Chế phẩm 268: 2-(*tert*-butyl) 3-metyl (*S*)-7-flo-3,4-dihydroisoquinolin-2,3(1H)-dicarboxylat



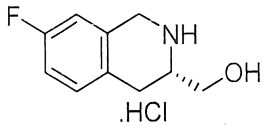
Xử lý dung dịch được khuấy chứa (*S*)-metyl 7-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylat (300 mg, 1,434 mmol) và trietylamin (0,440 ml, 3,15 mmol) trong THF (5 mL) với Boc-anhydrit (0,366 mL, 1,577 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Làm bay hơi dung dịch này và hòa tan phần cặn trong ete (20 mL), rửa bằng dung dịch kali hydro sulphat 1M trong nước (10 mL) tiếp theo là dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (10 mL), nước muối (10 mL), sau đó làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 0-25% trong *iso*-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (426 mg, 94%) ở dạng dầu không màu. LC-MS: [M-CO_2tBu+H]+ = 210.

Chế phẩm 269: *tert*-butyl (*S*)-7-flo-3-(hydroxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat



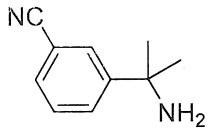
Xử lý từng giọt dung dịch được khuấy chứa (*S*)-2-*tert*-butyl 3-metyl 7-flo-3,4-dihydroisoquinolin-2,3(1H)-dicarboxylat (148 mg, 0,478 mmol) trong THF (3 mL) với dung dịch lithi borohydrit 2M trong THF (0,48 mL, 0,960 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung cẩn thận nước (10 mL) vào và chiết bằng ete (3 x 10 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (10 mL), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 4 g, EtOAc 0-50% trong *iso*-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (116 mg, 83%) ở dạng dầu không màu. LC-MS [M-CO_2tBu+H]+ = 182.

Chế phẩm 270: (*S*)-(7-flo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)metanol hydroclorua



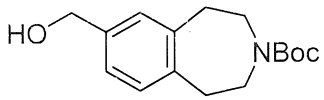
Xử lý dung dịch được khuấy chứa (*S*)-*tert*-butyl 7-flo-3-(hydroxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (108 mg, 0,384 mmol) trong ete (2 mL) với dung dịch hydro clorua 2M trong ete (2 mL, 4,00 mmol) và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Thêm tiếp dung dịch hydro clorua 2M trong ete (2 mL, 4,00 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Cô huyền phù màu trắng thu được trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (127 mg, 76%) là chất rắn màu trắng. LC-MS: [M+H]+ = 182.

Chế phẩm 271: 3-(2-aminopropan-2-yl)benzonitril



Được điều chế từ 2-(3-bromophenyl)propan-2-amin bằng cách sử dụng các quy trình tương tự để điều chế 249, 250 và 251. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,78 (1H, dd), 7,70 (1H, ddd), 7,43 (1H, ddd), 7,36 (1H, dd), 1,61 (2H, s (br)), 1,42 (6H, s).

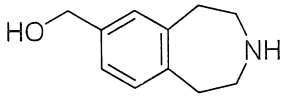
Chế phẩm 272: *tert*-butyl 7-(hydroxymetyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-carboxylat



Xử lý từng giọt dung dịch được khuấy chứa *tert*-butyl 7-bromo-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat (350 mg, 1,073 mmol) trong THF (10 mL) trong môi trường khí nitơ trong 15 phút ở -70 đến -65°C với *tert*-butyllithi (1,7 M trong pentan, 1,39 mL, 2,360 mmol) và khuấy ở -70°C trong 30 phút thu được dung dịch màu đỏ sẫm. Xử lý từng giọt dung dịch này với morpholin-4-carbaldehyt (236 µl, 2,360 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl (trong nước) bão hòa (50 mL) vào dung dịch màu vàng thu và chiết bằng EtOAc (3 x 15 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (50 mL), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi thu được *tert*-butyl 7-formyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-carboxylat ở dạng dầu không màu mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. Thêm $NaBH_4$ (57 mg, 1,500 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 7-formyl-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat (138 mg, 0,500 mmol) trong NaOH 2M (500 µl, 1,000 mmol) và MeOH (2 mL) ở 0 °C. Để hỗn hợp phản

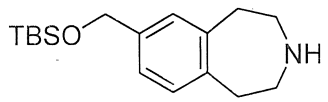
ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng, và sau đó pha loãng bằng EtOAc (10 mL) và nước (10 mL).Tách các lớp này ra và chiết tiếp lớp nước này bằng EtOAc (2 x 15 mL). Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 0-50% trong *iso*-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (53 mg, 36%) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 7,07 (3H, q), 5,09 (1H, t), 4,43 (2H, d), 3,47 – 3,41 (4H, m), 2,85 – 2,78 (4H, m), 1,42 (9H, s). LC-MS: [M+Na]+ = 300 (nhóm mang màu kém).

Chế phẩm 273: (2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)metanol



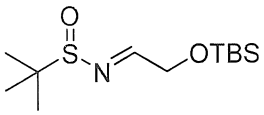
Hòa tan *tert*-Butyl 7-(hydroxymetyl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-carboxylat (53 mg, 0,191 mmol) trong DCM (2,5 mL), làm nguội trong bể nước đá, và thêm từng giọt TFA (294 µl, 3,82 mmol) vào. Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1,5 giờ. Nạp hỗn hợp phản ứng thô vào cột SCX (2 g) trong MeOH. Rửa cột bằng MeOH và pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Cô hỗn hợp tạo thành trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (45 mg, 133%) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,19 – 7,07 (3H, m), 4,65 (2H, s), 3,05 – 2,95 (9H, m). (không quan sát thấy proton có thể trao đổi)

Chế phẩm 274: 7-(((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin



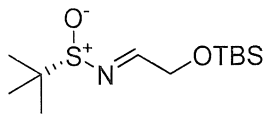
Thêm Imidazol (52 mg, 0,762 mmol) và *tert*-butylclodimetylsilan (42 mg, 0,279 mmol) vào dung dịch chứa (2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)metanol (45 mg, 0,254 mmol) trong DCM (2 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, sau đó pha loãng bằng etyl axetat (5 mL) và nước (5 mL). Tách các lớp này ra và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (5 mL), làm khô ($MgSO_4$), làm bay hơi trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (49 mg, 66%) ở dạng dầu màu vàng nhợt. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,12 – 7,02 (3H, m), 4,69 (2H, s), 3,02 – 2,90 (9H, m), 0,94 (9H, s), 0,10 (6H, s).

Chế phẩm 275: (E)-N-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



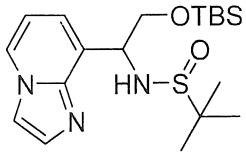
Thêm 2-metylpropan-2-sulfinamit (200 mg, 1,650 mmol) tiếp theo là đồng (II) sulfat (527 mg, 3,30 mmol) vào dung dịch chứa 2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)axetaldehyt (0,346 ml, 1,815 mmol) trong DCM (5 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trong môi trường khí nitơ. Lọc hỗn hợp phản ứng, rửa qua bằng DCM. Làm bay hơi dịch lọc và tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAC 0-40% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (325 mg, 70%) ở dạng dầu không màu dầu này hóa rắn khi để yên. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,06 (1H, t), 4,54 (2H, d), 1,21 (9H, s), 0,92 (9H, s), 0,10 (6H, s). LC-MS : [M+H]+ = 278.

Chế phẩm 276: (*S*,*E*)-N-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 275. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,05 (1H, t), 4,54 (2H, d), 1,20 (9H, s), 0,91 (9H, s), 0,09 (6H, s).

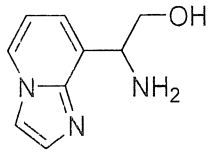
Chế phẩm 277: N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-1-(imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Thêm từng giọt *n*-BuLi (2,5 M trong các hexan, 0,216 mL, 0,541 mmol) vào dung dịch chứa 8-bromoimidazo[1,2-a]pyridin (97 mg, 0,491 mmol) trong THF khan (2 mL) ở -78°C và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ trước khi thêm (*E*)-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (150 mg, 0,541 mmol) trong

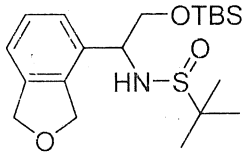
THF (0,5 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 1 giờ, sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa (trong nước) (30 mL) và để yên qua đêm. Chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (3 x 30 mL) và rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (30 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được dầu màu vàng. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0 đến 6% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (82 mg, 38%) là chất rắn không màu. LCMS: [M+H]+ = 396.

Chế phẩm 278: 2-amino-2-(imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)etan-1-ol (1427-17)



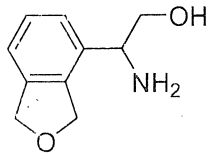
Thêm HCl (4 M dung dịch trong dioxan, 0,19 mL, 0,748 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa N-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1-(imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (82 mg, 0,187 mmol) trong MeOH (1 mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (45 mg, 102%). Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LCMS: [M+H]+ = 178.

Chế phẩm 278: *N*-(2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-1-(1,3-dihydroisobenzofuran-4-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



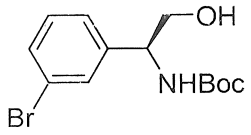
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 277. LCMS: [M+H]+ = 398.

Chế phẩm 280: 2-amino-2-(1,3-dihydroisobenzofuran-4-yl)etan-1-ol



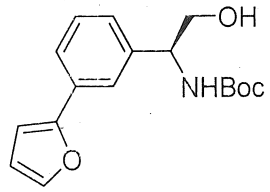
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 278. LCMS: [M+H]+ = 180.

Chế phẩm 281: *tert*-butyl (*S*)-(1-(3-bromophenyl)-2-hydroxyetyl)carbamat



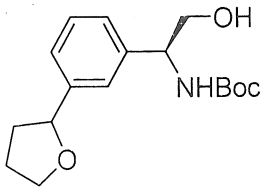
Thêm DIPEA (0,207 mL, 1,188 mmol) và Boc-Anhydrit (0,138 mL, 0,594 mmol) vào huyền phù chứa (*S*)-2-amino-2-(3-bromophenyl)etanol.HCl (150 mg, 0,594 mmol) trong DCM (2 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rửa dung dịch này bằng nước (10 mL) và chiết lớp nước này bằng DCM (30 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ gom lại ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Sản phẩm thô này được hấp phụ trên silica và tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 0-70% trong *iso*-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (164 mg, 86%) là chất rắn màu trắng nhờ. LCMS: [M+Na]+ = 338.

Chế phẩm 282: *tert*-butyl (*S*)-(1-(3-(furan-2-yl)phenyl)-2-hydroxyetyl)carbamat



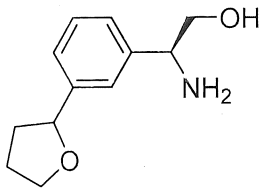
Khử khí bằng khí nitơ hỗn hợp gồm (*S*)-*tert*-butyl (1-(3-bromophenyl)-2-hydroxyetyl)carbamat (50 mg, 0,158 mmol) và axit furan-2-ylboronic (35 mg, 0,316 mmol) trong 1,4-dioxan (1 mL) và natri cacbonat (2 M trong nước) (0,237 mL, 0,474 mmol) trong 10 phút. Thêm $Pd(PPh_3)_4$ (18,27 mg, 0,016 mmol) vào và khử khí hỗn hợp này trong 5 phút nữa. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 90°C trong 6 giờ, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (20 mL) và EtOAc (20 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng EtOAc (2 x 15 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (30 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12g, EtOAc 0-40% trong các *iso*-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (38 mg, 78%) ở dạng dầu màu vàng dầu này hóa rắn khi để yên thu được chất rắn màu vàng. LCMS: [M+Na]+ = 326.

Chế phẩm 283: *tert*-butyl ((1*S*)-2-hydroxy-1-(3-(tetrahydrofuran-2-yl)phenyl)etyl)carbamat



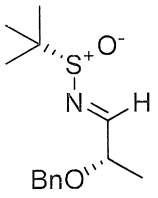
Hỗn hợp gồm (*S*)-*tert*-butyl (1-(3-(furan-2-yl)phenyl)-2-hydroxyetyl)carbamat (18 mg, 0,059 mmol), và Pd trên cacbon (3R38H) (1,5 mg, 0,423 µmol) hoặc Pd trên nhôm ôxit (5R325) (1,5 mg, 0,705 µmol) trong etanol (2 ml, 34,3 mmol) được hydro hóa riêng rẽ ở nhiệt độ trong phòng và áp suất 1 bar qua đêm. Sau đó các hỗn hợp phản ứng này lọc qua Xelit và cô thu được chất rắn màu trắng nhờ. Hòa tan lại các phần cặn trong etanol (2 mL) và thêm Pd trên cacbon (3R38H) (3 mg, 2,82 µmol) hoặc Pd trên nhôm ôxit (5R325)) (1,5 mg, 0,705 µmol) vào và các hỗn hợp được hydro hóa riêng rẽ ở nhiệt độ trong phòng và áp suất 1,5 bar qua đêm. Lọc các thể huyền phù này qua Xelit và rửa bánh lọc bằng EtOH (10 mL). Cô dịch lọc thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng dầu không màu. paladi trên cacbon (3R38H) (16 mg, 83%, 95% độ tinh khiết (NMR)); Pd trên nhôm ôxit (5R325): (19 mg, 94%, độ tinh khiết 90% (NMR)). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,34 – 7,29 (1H, m), 7,26 – 7,23 (2H, m), 7,18 (1H, d), 5,22 (1H, s), 4,87 (1H, td), 4,77 (1H, s), 4,14 – 4,04 (1H, m), 3,99 – 3,88 (1H, m), 3,83 (2H, d), 2,39 – 2,26 (1H, m), 2,09 – 1,93 (2H, m), 1,85 – 1,71 (1H, m), 1,43 (9H, s). (không quan sát thấy OH có thể trao đổi được).

Chế phẩm 284: (2*S*)-2-amino-2-(3-(tetrahydrofuran-2-yl)phenyl)etan-1-ol



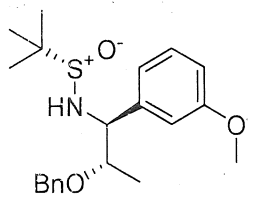
Hòa tan *tert*-Butyl ((1*S*)-2-hydroxy-1-(3-(tetrahydrofuran-2-yl)phenyl)etyl)carbamat (19 mg, 0,062 mmol) trong DCM (1 mL) và thêm TFA (0,080 mL, 1,041 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ. Nạp hỗn hợp phản ứng thô vào cột SCX (1,5 g) trong MeOH. Rửa cột bằng MeOH và pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Cô hỗn hợp tạo thành trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (12 mg, 87%) ở dạng dầu không màu. LCMS: [M+H]+ = 208.

Chế phẩm 285 (*S*)-*N*-((*S*,*E*)-2-(benzyloxy)propyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Thêm (*S*)-2-Metylpropan-2-sulfinamit (1,332 g, 10,99 mmol) vào dung dịch chứa (*S*)-2-(benzyloxy)propanal (1,823 g, 9,99 mmol) và titan (IV) isopropoxit (7,32 mL, 24,98 mmol) trong THF (20 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót hỗn hợp này vào nước muối (50 mL) và lọc qua đệm Xelit, pha loãng bằng EtOAc (200 mL). Rửa dịch lọc bằng nước muối (100 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, EtOAc 0-50% trong *iso*-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,36 g, 48%) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,07 (1H, d), 7,38 – 7,32 (4H, m), 7,32 – 7,28 (1H, m), 4,65 (1H, d), 4,48 (1H, d), 4,39 – 4,28 (1H, m), 1,41 (3H, d), 1,23 (9H, s) (lưu ý: sản phẩm này thu được hỗn hợp các chất đồng phân lập thể với tỷ lệ 10:1).

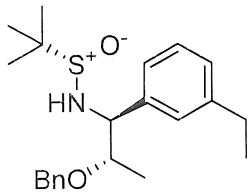
Chế phẩm 286: (*S*)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-(benzyloxy)-1-(3-metoxyphenyl)propyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Thêm 1-Bromo-3-metoxybenzen (1,421 mL, 11,22 mmol) vào magie (0,300 g, 12,34 mmol) trong dietyl ete (6 mL) và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ. Thêm 1,2-dibromoetan (2 giọt) vào và làm hồi lưu hỗn hợp này trong 1 giờ sau đó làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh riêng (*S*,*E*)-*N*-((*S*)-2-(benzyloxy)propyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,5 g, 1,870 mmol) trong THF (9,4 mL,) đến -78 °C. Thêm từng giọt 3 mL chất phản ứng Grignard được tạo ra ở trên vào và khuấy trong 2 giờ. Thêm từng giọt 1 mL dung dịch Grignard bổ sung vào và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm NH_4Cl bão hòa (trong nước) (5 mL) và để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm nước muối (15 mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (3 x 20 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (50 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, EtOAc 0 - 50% trong *iso*-hexan) thu được hợp chất nêu tại

đề mục (230 mg, 30%) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,43 – 7,30 (5H, m), 7,28 – 7,23 (1H, m), 6,95 – 6,88 (1H, m), 6,88 – 6,83 (2H, m), 4,72 (1H, d), 4,51 (1H, s (br)), 4,44 (1H, d), 4,28 (1H, dd), 3,81 (3H, s), 3,72 – 3,61 (1H, m), 1,16 (9H, s), 1,08 (3H, d) (lưu ý: cũng thu được phân đoạn hỗn hợp tiếp (200mg) chứa hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang với tỷ lệ 1,1:1).

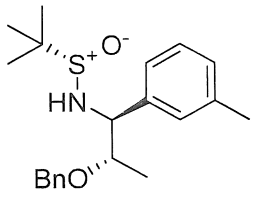
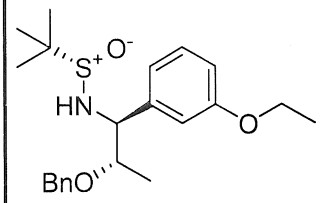
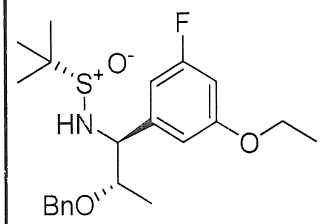
Chế phẩm 287: (*S*)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-(benzyloxy)-1-(3-etylphenyl)propyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



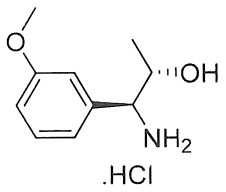
Thêm 1-Bromo-3-etylbenzen (2,076 g, 11,22 mmol) vào magie (277 mg, 11,41 mmol) trong Et_2O (3,7 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ, sau đó thêm 1,2-dibromoetan (2 giọt) vào và làm hồi lưu hỗn hợp lần nữa. Sau khi phản ứng bắt đầu, gia nhiệt hỗn hợp này trong 1 giờ sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh riêng (*S*,*E*)-*N*-((*S*)-2-(benzyloxy)propyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (556 mg, 1,87 mmol) trong toluen (9,4 mL) đến -78 °C. Thêm từng giọt 2,5 mL chất phản ứng Grignard được tạo ra ở trên vào và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm NH_4Cl bão hòa (trong nước) (5 mL) và để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Thêm nước muối (25 mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (3 x 20 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (50 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, EtOAc 0-50% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (482 mg, 64,2%) ở dạng dầu không màu. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,37 – 7,21 (7H, m), 7,16 – 7,07 (3H, m), 4,70 (1H, d), 4,50 (1H, s), 4,42 (1H, d), 4,26 (1H, dd), 3,71 – 3,59 (1H, m), 2,63 (2H, q), 1,22 (2H, t), 1,13 (9H, s), 1,05 (3H, d).

Các chế phẩm 288-290

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 287, từ (S)-N-((S,E)-2-(benzyloxy)propyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (chế phẩm 285) và aryl bromua tương ứng:

Chế phẩm	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)
288		(*S*)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-(benzyloxy)-1-(m-tolyl)propyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 7,42 – 7,29 (5H, m), 7,34 – 7,16 (1H, m), 7,19 – 7,06 (3H, m), 4,65 (1H, d), 4,63 (1H, s (br)), 4,49 (1H, d), 4,14 (1H, dd), 3,76 – 3,64 (1H, m), 2,29 (3H, s), 1,04 (9H, s), 0,96 (3H, d)
289		(*S*)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-(benzyloxy)-1-(3-etoxyphenyl)propyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 7,43 – 7,28 (5H, m), 7,33 – 7,17 (1H, m), 6,92 – 6,79 (3H, m), 4,67 (1H, d), 4,64 (1H, d), 4,49 (1H, d), 4,16 (1H, dd), 4,06 – 3,92 (2H, m), 3,77 – 3,65 (1H, m), 1,32 (3H, t), 1,05 (9H, s), 0,97 (3H, d),
290		(*S*)-N-((1*S*,2*S*)-2-(benzyloxy)-1-(3-etoxy-5-flophenyl)propyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 7,43 – 7,26 (5H, m), 6,79 – 6,66 (3H, m), 4,78 (1H, d), 4,61 (1H, d), 4,48 (1H, d), 4,21 (1H, dd), 4,08 – 3,90 (2H, m), 3,79 – 3,61 (1H, m), 1,30 (3H, t), 1,05 (9H, s), 0,99 (3H, d),

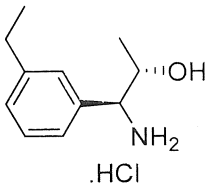
Chế phẩm 291: (1*S*,2*S*)-1-amino-1-(3-metoxyphenyl)propan-2-ol hydroclorua

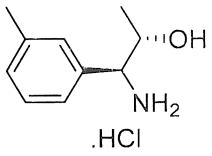
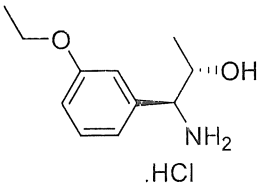
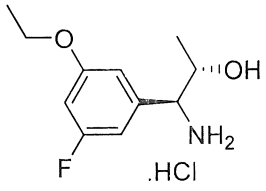


Thêm HCl (4 M trong 1,4-dioxan) (0,8 mL, 3,20 mmol) vào dung dịch chứa (*S*)-N-((1*S*,2*S*)-2-(benzyloxy)-1-(3-metoxyphenyl)propyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (230 mg, 0,612 mmol) trong metanol (6 mL, 148 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và khuấy phần cặn với dietyl ete (5 mL). Thu lấy chất rắn màu trắng bằng cách lọc thu được (1*S*,2*S*)-2-(benzyloxy)-1-(3-metoxyphenyl)propan-1-amin hydroclorua. Hòa tan chất rắn thô này trong metanol (6 mL, 148 mmol) và Pd/C (10%, loại 39) (50 mg, 0,470 mmol) tiếp theo là thêm HCl (4 M trong 1,4-dioxan) (0,8 mL, 3,20 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong môi trường khí hydro (5 bar) trong 2 giờ, sau đó lọc qua Xelit, pha loãng bằng metanol. Cô dịch lọc và nghiền nhỏ với dietyl ete. Thu lấy chất rắn tạo thành bằng cách lọc thu được hợp chất nêu tại đề mục (94 mg, hiệu suất 67%) là chất rắn màu nâu vàng. ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,33 (3H, s (br)), 7,34 (1H, dd), 7,16 – 7,07 (1H, m), 7,05 (1H, d), 6,96 (1H, ddd), 5,64 (1H, s), 3,93 – 3,88 (2H, m), 3,77 (3H, s), 0,94 (3H, d).

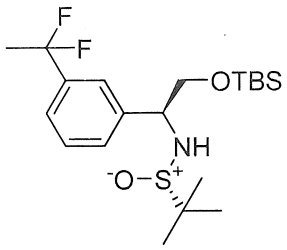
Các chế phẩm 292-295

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 291, từ sulfoximin được bảo vệ tương ứng (chế phẩm 287 – 290):

Chế phẩm	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)
292		(1*S*,2*S*)-1-amino-1-(3-etylphenyl)propan-2-ol hydroclorua	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,33 (3H, s (br)), 7,38 – 7,27 (3H, m), 7,27 – 7,21 (1H, m), 5,64 (1H, d), 3,91 (2H, d), 2,62 (2H, q), 1,20 (3H, t), 0,92 (3H, d),

293		(1*S*,2*S*)-1-amino-1-(m-tolyl)propan-2-ol hydroclorua	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,37 (3H, s (br)), 7,36 – 7,26 (3H, m), 7,24 – 7,17 (1H, m), 5,65 (1H, d), 4,00 – 3,83 (2H, m), 2,32 (3H, s), 0,92 (3H, d),
294		(1*S*,2*S*)-1-amino-1-(3-etoxyphenyl)propan-2-ol hydroclorua	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,43 (3H, s (br)), 7,31 (1H, dd), 7,19 – 7,13 (1H, m), 7,04 (1H, d), 6,93 (1H, dd), 5,66 (1H, d), 4,04 (2H, q), 4,00 – 3,83 (2H, m), 1,33 (3H, t), 0,92 (3H, d),
295		(1*S*,2*S*)-1-amino-1-(3-etoxy-5-flophenyl)propan-2-ol hydroclorua	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 8,48 (3H, s (br)), 7,46 – 7,27 (5H, m), 7,05 – 6,95 (2H, m), 6,87 (1H, ddd), 4,64 (1H, d), 4,53 (1H, d), 4,25 – 4,15 (1H, m), 4,05 (2H, q), 3,97 – 3,84 (1H, m), 1,33 (3H, t), 1,01 (3H, d),

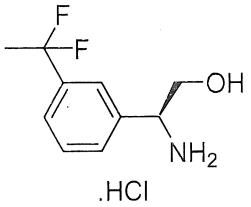
Chế phẩm 296: (S)-N-((S)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-1-(3-(1,1-difloetyl)phenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



Thêm nBuLi (2,5 M trong các hexan) (1,600 ml, 4,00 mmol) vào dung dịch chứa 1-bromo-3-(1,1-difloetyl)benzen (884 mg, 4,00 mmol) trong Et_2O (1,6 ml, 15,39 mmol) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ, trước khi thêm từng giọt hỗn hợp này vào dung dịch chứa (S,E)-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (555 mg, 2 mmol) trong Et_2O(10 ml, 96 mmol) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung NH_4Cl (5 mL) và để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng EtOAc (3x20 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, EtOAc 0-50% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (414 mg, 45,9%) ở dạng dầu không màu. 1H NMR (Clorofom-d) δ: 7,49 (s, 1H), 7,47 – 7,34 (m, 3H), 4,57 (ddd, 1H), 4,29 (d, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 1,90 (td, 3H), 1,23 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

(lưu ý: chất đồng phân không đối quang khác S)-N-((R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-1-(3-(1,1-difloetyl)phenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (153 mg, 16,95%) cũng được tách ở dạng dầu không màu.)

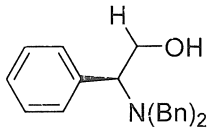
Chế phẩm 297: (S)-2-amino-2-(3-(1,1-difloetyl)phenyl)etan-1-ol hydroclorua.



Thêm HCl (4 M trong 1,4-dioxan) (0,987 ml, 3,95 mmol) vào dung dịch chứa (S)-N-((S)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-1-(3-(1,1-difloetyl)phenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,414 g, 0,987 mmol) trong metanol (4,93 ml, 0,987 mmol) và khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi và nghiền nhỏ phần cặn bằng dietyl ete (5 mL). Tách chất rắn tạo thành bằng cách lọc rửa bằng dietyl ete (10 mL) thu

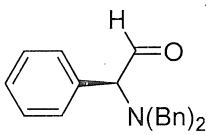
được hợp chất nêu tại đề mục (181 mg, 76%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,50 (s, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,66 – 7,51 (m, 3H), 5,58 (t, 1H), 4,38 (dd, 1H), 3,80 – 3,65 (m, 2H), 1,99 (t, 3H).

Chế phẩm 298: (S)-2-(dibenzylamino)-2-phenyletan-1-ol



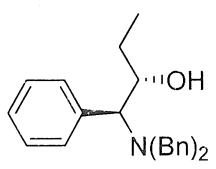
Xử lý (S)-2-amino-2-phenyletanol (500mg, 3,64 mmol) trong MeCN (25ml, 479 mmol) với benzyl clorua (1,270 ml, 10,93 mmol) và kali cacbonat (1763 mg, 12,76 mmol) và khuấy thể huyền phù này và gia nhiệt ở 90°C trong bốn ngày. Làm nguội thể huyền phù này, lọc và rửa các chất rắn bằng DCM (50 ml). Cô dịch lọc đến khi khô và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 15% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (660 mg, 52,5%) ở dạng dầu nhớt. LCMS: [M+H]+ = 318.

Chế phẩm 299: (S)-2-(dibenzylamino)-2-phenylaxetaldehyt



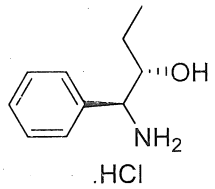
Thêm phức hợp lưu huỳnh trioxit pyridin (0,983 g, 6,17 mmol) vào dung dịch chứa (S)-2-(dibenzylamino)-2-phenyletanol (0,49 g, 1,544 mmol) và trietylamin (1,721 mL, 12,35 mmol) trong DCM (10 mL, 155 mmol) và DMSO (5 mL, 70,5 mmol) ở 0 °C. Làm ấm phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ, sau đó pha loãng bằng nước (10 mL) và chiết bằng EtOAc (3x10 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (3x30 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục (462 mg, 81%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. 1H NMR (CDCl3) δ: 9,73 (d, 1H), 7,48 – 7,21 (m, 15H), 4,40 – 4,35 (m, 1H), 3,93 – 3,84 (m, 2H), 3,52 – 3,47 (m, 2H).

Chế phẩm 300: (1S,2S)-1-(dibenzylamino)-1-phenylbutan-2-ol



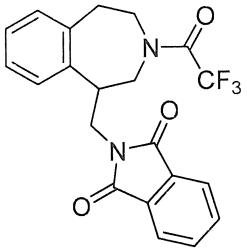
Thêm từng giọt dietylkẽm (1 M trong các hexan) (2,930 mL, 2,93 mmol) vào dung dịch chứa (S)-2-(dibenzylamino)-2-phenylaxetaldehyt (462 mg, 1,465 mmol) trong toluen (5,86 mL, 1,465 mmol) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở 0°C và để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng NH_4Cl (20 mL) và tách các pha này ra. Chiết pha nước này bằng dietyl ete (3x20 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (50 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, EtOAc 0-20% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (174 mg, 0,478 mmol, hiệu suất 33%) ở dạng dầu không màu. 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,51 – 7,28 (m, 10H), 7,30 – 7,14 (m, 5H), 4,48 (s, 1H), 4,20 – 4,07 (m, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,49 (d, 1H), 3,02 (d, 2H), 1,30 – 1,22 (m, 1H), 1,13 – 0,98 (m, 1H), 0,86 (t, 3H).

Chế phẩm 301: (1S,2S)-1-amino-1-phenylbutan-2-ol hydroclorua



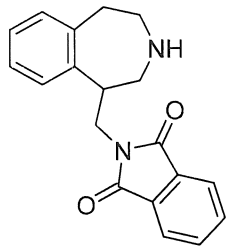
Khuấy hỗn hợp gồm (1S,2S)-1-(dibenzylamino)-1-phenylbutan-2-ol (174 mg, 0,504 mmol) và paladi trên cacbon (loại 39L, 10%) (20 mg, 9,40 µmol) trong MeOH (5 mL, 124 mmol) trong môi trường khí hydro (5 bar) trong 3 giờ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và thay thế bằng chất xúc tác mới và khuấy hỗn hợp phản ứng trong môi trường khí hydro (5 bar) trong 3 giờ. Thêm một phần HCl (4 M trong 1,4-dioxan) (0,252 mL, 1,007 mmol) vào và khuấy phản ứng này trong môi trường khí hydro (5 bar) trong 1 giờ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và loại bỏ dung môi trong chân không. Hòa tan phần cặn trong MeOH (12 mL). Hydro hóa hỗn hợp phản ứng trong thiết bị H-cube (10% Pd/C, 30x4 mm, 20 bar, 60 °C, 1 mL/phút) trên dòng chảy liên tục trong 2 giờ. Thêm HCl (2 M trong dietyl ete) (0,504 mL, 1,007 mmol) vào và loại bỏ dung môi trong chân không thu được dầu màu vàng. Làm bay hơi lặp lại từ dietyl ete thu được hợp chất nêu tại đề mục (70 mg, 0,330 mmol, hiệu suất 66%) ở dạng bọt màu vàng. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,43 (s, 3H), 7,62 – 7,49 (m, 2H), 7,48 – 7,34 (m, 3H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,76 – 3,66 (m, 1H), 1,22 – 1,06 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

Chế phẩm 302: 2-((2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion



Thêm từng giọt DIAD (74,0 µl, 0,381 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2,2,2-triflo-1-(1-(hydroxymetyl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-yl)etanon (chế phẩm 154) (80 mg, 0,293 mmol), phtalimit (56,0 mg, 0,381 mmol) và triphenylphosphin (100 mg, 0,381 mmol) trong THF (2,9 mL) và khuấy dung dịch màu da cam thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (10 mL) và nước (10 mL). Tách các pha và chiết lớp nước này bằng EtOAc (10 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), lọc và khử trong chân không thu được dầu. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 0-100% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (90 mg, 46%) là chất rắn màu trắng. LC-MS : [M+H]+ = 403.

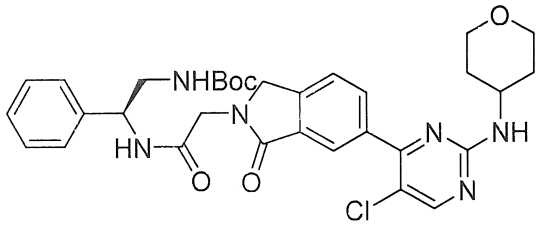
Chế phẩm 303: 2-((2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion



Hòa tan 2-((3-(2,2,2-trifloaxetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (90 mg, 0,224 mmol) trong metanol (941 µl) và xử lý với NaOH 2M (224 µl, 0,447 mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Thêm axit axetic (38,4 µl, 0,671 mmol) vào và pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng MeOH (4 ml) và sau đó nạp vào cột đã nhồi SCX (2 g) rửa cột bằng MeOH và pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Cô hỗn hợp tạo thành trong chân không thu được axit 2-(((2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)metyl)carbamoyl)benzoic (56 mg, 0,173 mmol, hiệu suất 77%) là chất rắn không màu, hòa tan chất rắn này trong HCl 4M trong

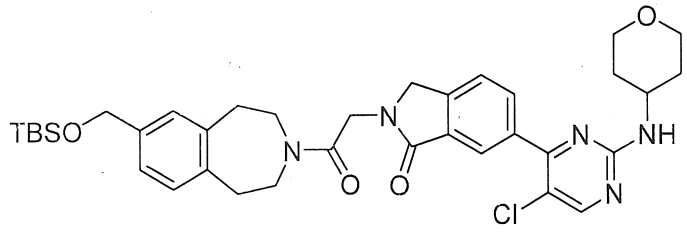
dioxan (1678 µl, 6,71 mmol) và làm hồi lưu trong 2 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ trong phòng và nạp vào cột đã nhồi SCX (2 g). Rửa cột bằng MeOH và pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Cô hỗn hợp tạo thành trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (30 mg, 42%) là chất rắn không màu. LC-MS : [M+H]+ = 307.

Chế phẩm 304: tert-butyl (S)-(2-(2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetamido)-2-phenyletyl)carbamat



Thêm DIPEA (0,036 ml, 0,209 mmol) tiếp theo là HATU (0,079 g, 0,209 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (0,08 g, 0,199 mmol) và (S)-tert-butyl (2-amino-2-phenyletyl)carbamat (0,049 g, 0,209 mmol) trong DMF (1 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 40 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và chuyển vào phễu tách. Thêm HCl 1N vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$, nước, nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,112 g, 91%) ở dạng thủy tinh không màu. Sản phẩm này được sử dụng và mô tả đặc điểm trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

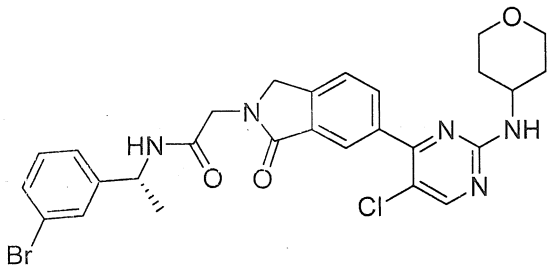
Chế phẩm 305: 2-(2-(7-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-yl)-2-oxoetyl)-6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)isoindolin-1-on



Thêm trietylamin (69,2 µl, 0,496 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (50 mg, 0,124 mmol), 7-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-

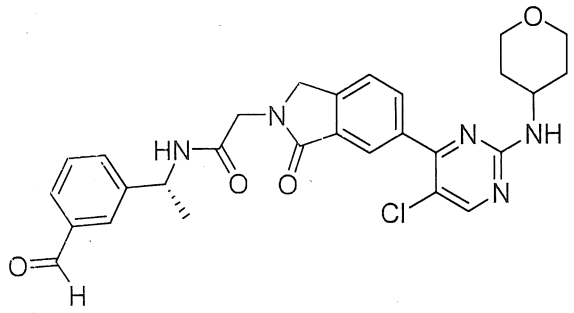
benzo[d]azepin (45 mg, 0,154 mmol) và HATU (51,9 mg, 0,137 mmol) trong DMF (0,5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và thêm nước (15 mL) vào. Lọc kết tủa tạo thành và rửa bằng nước (15 mL). Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 50-100% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (46 mg, 54%) ở dạng bọt không màu. LC-MS : [M+H]+ = 676.

Chế phẩm 306: (R)-N-(1-(3-bromophenyl)etyl)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 405. LC-MS : [M+H]+ = 584.

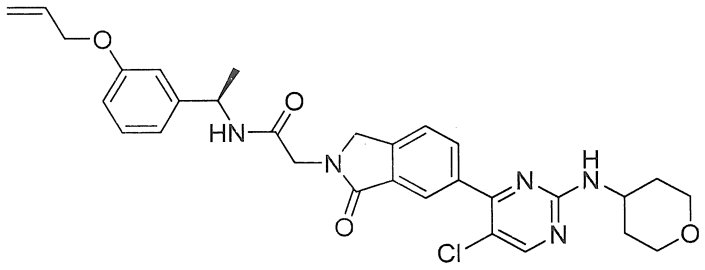
Chế phẩm 307: (R)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-(1-(3-formylphenyl)etyl)axetamit



Nạp (R)-N-(1-(3-bromophenyl)etyl)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetamit (58,5 mg, 0,1 mmol), 3-oxobenzo[d]isothiazol-2(3H)-carbaldehyt 1,1-dioxit (31,7 mg, 0,150 mmol), natri cacbonat (10,60 mg, 0,100 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,674 mg, 3,00 µmol) và 1,4-bis(diphenylphosphino)butan (1,919 mg, 4,50 µmol) vào lọ nhỏ vi sóng. Đậy nặp lọ nhỏ này và tạo chân không và làm đầy lại bằng khí nitơ (3 x). Thêm trietylsilan (31,9 µl, 0,200 mmol) trong DMF được khử khí (phun nitơ trong 10 phút) (0,8 mL) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80°C và khuấy qua đêm, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (20 mL) và rửa bằng nước muối (20 mL).

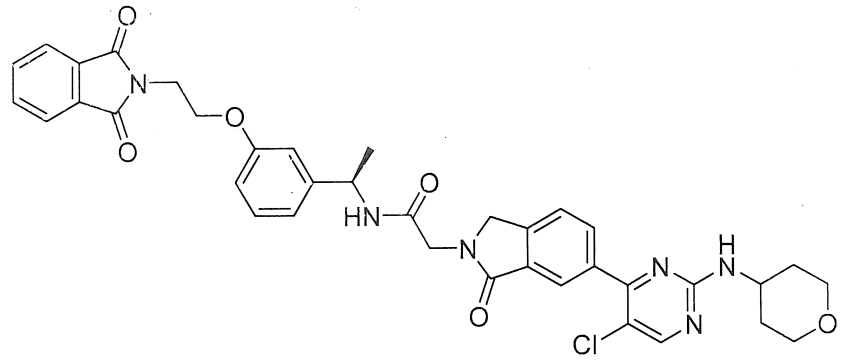
Làm khô các dịch chiết hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 0-100% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (10 mg, 18%) là chất rắn màu trắng. LC-MS : [M+H]+ = 534.

Chế phẩm 308: (R)-N-(1-(3-(allyloxy)phenyl)etyl)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetamit



Khuấy dung dịch chứa (R)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-(1-(3-hydroxyphenyl)etyl)axetamit (100 mg, 0,192 mmol), kali cacbonat (132 mg, 0,958 mmol) và allyl bromua (49,7 µl, 0,575 mmol) trong DMF (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm nước (2 mL) và EtOAc (2 mL) vào và tách các lớp này ra. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (2 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, EtOAc 0-100% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (51 mg, 45%) ở dạng thủy tinh không màu. LCMS: [M+H]+ = 562.

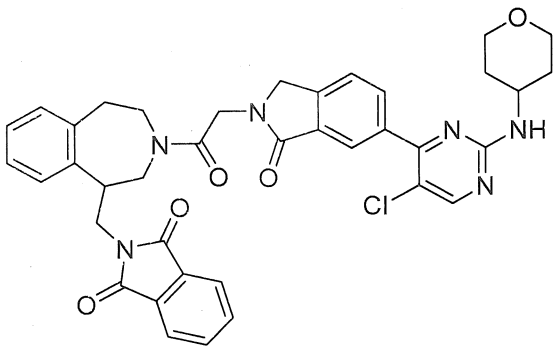
Chế phẩm 309: (R)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-(1-(3-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etoxy)phenyl)etyl)axetamit



Thêm từng giọt DIAD (44,7 µl, 0,230 mmol) vào dung dịch chứa (R)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-(1-(3-hydroxyphenyl)etyl)axetamit (100 mg, 0,177 mmol), phtalimit (33,8 mg, 0,230 mmol) và

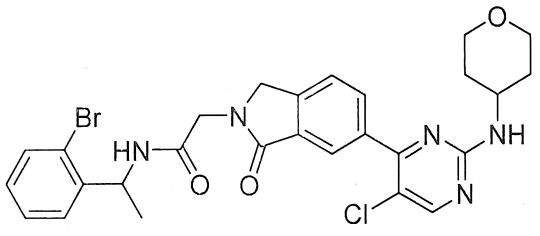
triphenylphosphin (60,2 mg, 0,230 mmol) trong THF (2 mL) và khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nước (4 mL) và EtOAc (4 mL) vào và tách các lớp này ra. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (4 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 1-10% (NH_3 1% trong MeOH) trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (50 mg, 40%) ở dạng thủy tinh không màu. LCMS: [M+H]+ = 695.

Chế phẩm 310: 2-((3-(2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion



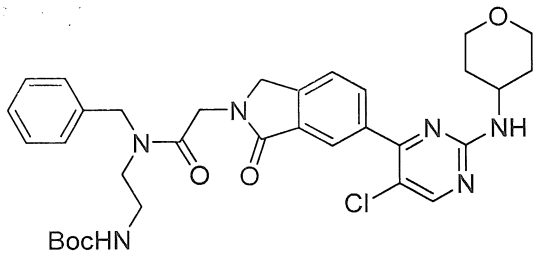
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 548. LC-MS : [M+H]+ = 691

Chế phẩm 311: N-(1-(2-bromophenyl)etyl)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetamit



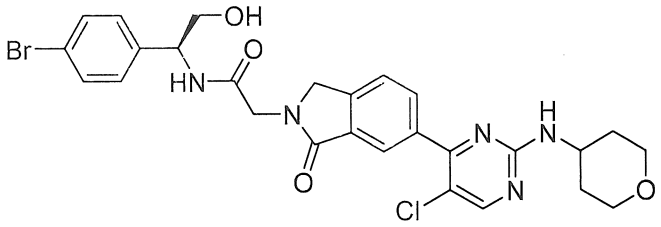
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 553 (H2O/1M HCl). LC-MS : [M+H]+ = 584.

Chế phẩm 312: tert-butyl (2-(N-benzyl-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetamido)etyl)carbamat



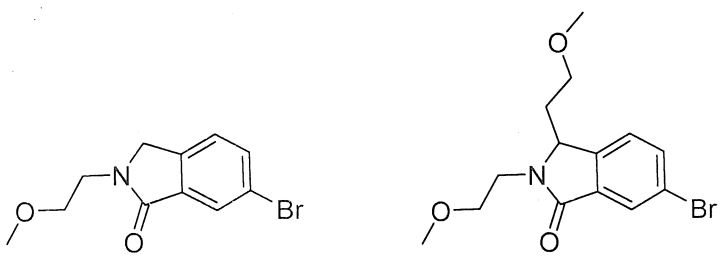
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 548. LC-MS : [M+Na]+ = 657.

Chế phẩm 313: (S)-N-(1-(4-bromophenyl)-2-hydroxyetyl)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetamit



Thêm HATU (614 mg, 1,614 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (500 mg, 1,241 mmol), (S)-2-amino-2-(4-bromophenyl)etanol hydroclorua (407 mg, 1,614 mmol) và trietylamin (0,865 mL, 6,21 mmol) trong DMF (8 mL, 103 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước (20 mL) và lọc kết tủa trắng thu được và làm khô khi để yên. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, MeOH 0-10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (560 mg, 68%) là chất rắn không màu. LCMS: [M+H]+ = 600.

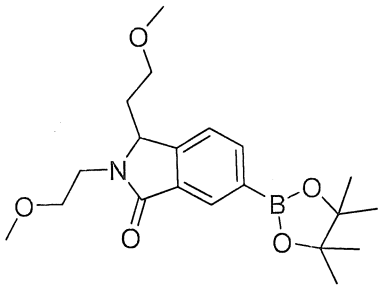
Chế phẩm 314: Hỗn hợp gồm 6-bromo-2-(2-metoxyetyl)isoindolin-1-on và 6-bromo-2,3-bis(2-metoxyetyl)isoindolin-1-on



Thêm natri hydrit (60% trọng lượng trong dầu khoáng) (0,113 g, 2,83 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 6-bromoisoindolin-1-on (0,5 g, 2,358 mmol) và 1-bromo-2-metoxyetan (0,277 ml, 2,83 mmol) trong DMF (12 mL) trong môi trường khí nitơ ở 0 °C.

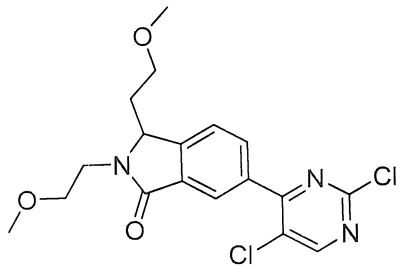
Để ấm từ từ dung dịch màu da cam thu được đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 ngày. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước (15 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 15 mL). Gộp các dịch chiết hữu cơ lại và rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô trong chân không thu được dầu màu vàng. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột GRACE 24 g, EtOAc 0-100% trong isohexan) thu được hỗn hợp gồm 6-bromo-2-(2-metoxyetyl)isoindolin-1-on (549 mg, 62,9%) và 6-bromo-2,3-bis(2-metoxyetyl)isoindolin-1-on ở dạng dầu màu vàng (tỷ lệ ~3:1 theo kết quả phân tích LCMS và NMR). Tinh chế tiếp bằng sắc ký (SiO_2, cột GRACE 24 g, MeOH 0-10% trong DCM) không cải thiện tỷ lệ các sản phẩm, các sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LCMS: $[M+H]^+$ = 270 và 328.

Chế phẩm 315: 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2,3-bis(2-metoxyetyl)isoindolin-1-on



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 63. LCMS: $[M+H]^+$ = 396

Chế phẩm 316: 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2,3-bis(2-metoxyetyl)isoindolin-1-on

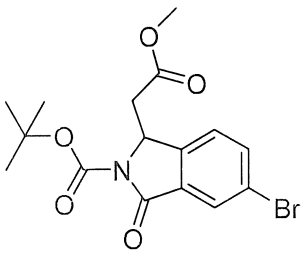


Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 57 ngoại trừ SPhos-Pd G3 được sử dụng thay cho $Pd(PPh_3)_4$ trong bước thứ hai. Trong bước thứ hai, thêm 1% mol chất xúc tác vào sau 3 giờ và khuấy hỗn hợp này thêm 3 ngày nữa ở 50 °C. Tinh chế tiếp sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký (cột 80 g, EtOAc 0-100% trong iso-hexan) thu được 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-(2-metoxyetyl)isoindolin-1-on (225 mg, 0,632 mmol, hiệu suất 32,0%) ở dạng gôm màu vàng nhợt và hợp chất nêu tại đề mục (120 mg, 15,4%) ở dạng gôm màu da cam/nâu. Sản

phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LMCS: $[M+H]^+$ = 396

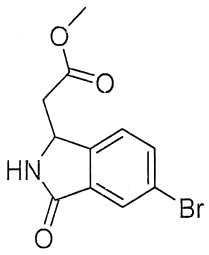
Lưu ý: sản phẩm này thu được với độ tinh khiết 70% và bị nhiễm tạp chất 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-(2-metoxyetyl)isoindolin-1-on.

Chế phẩm 317: tert-butyl 5-bromo-1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-2-carboxylat



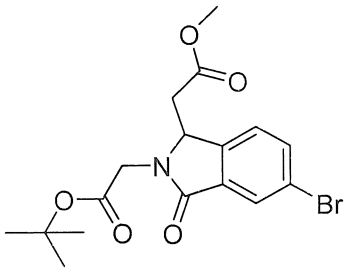
Được điều chế từ tert-butyl 6-bromo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-carboxylat (chế phẩm 20) và metyl 2-bromoaxetat bằng cách sử dụng quy trình tương tự để điều chế chế phẩm 28. LCMS : [M-Boc]+ = 286.

Chế phẩm 318: metyl 2-(5-bromo-3-oxoisoindolin-1-yl)axetat



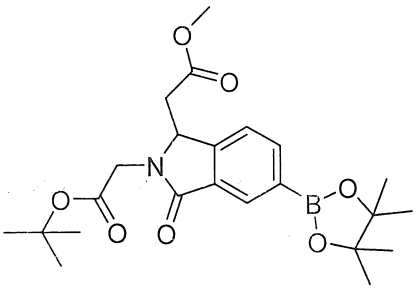
Thêm từng giọt HCl (4 M trong dioxan) (8,69 ml, 34,7 mmol) ở 0°C vào tert-butyl 5-bromo-1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-2-carboxylat (890 mg, 2,316 mmol) và khuấy dung dịch tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này và đun đồng sôi với MeCN (2 x 25 ml) thu được hợp chất nêu tại đề mục (610 mg, 2,126 mmol, hiệu suất 92%) là chất rắn màu vàng. LCMS : [M-tBu]+ = 284.

Chế phẩm 319: tert-butyl 2-(5-bromo-1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)axetat



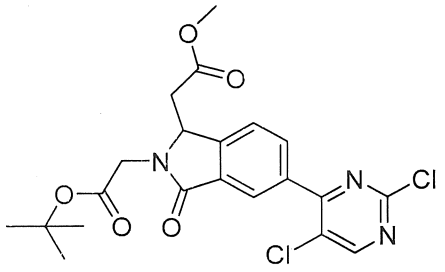
Được điều chế từ metyl 2-(5-bromo-3-oxoisoindolin-1-yl)axetat bằng cách sử dụng quy trình tương tự để điều chế chế phẩm 1 (H2O). LCMS : [M+Na]+ = 420.

Chế phẩm 320: tert-butyl 2-(1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-yl)axetat



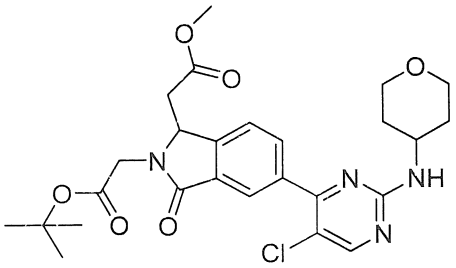
Được điều chế từ tert-butyl 2-(5-bromo-1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)axetat bằng cách sử dụng quy trình tương tự để điều chế chế phẩm 84. LCMS : [M-tBu]+ = 446.

Chế phẩm 321: tert-butyl 2-(5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)axetat



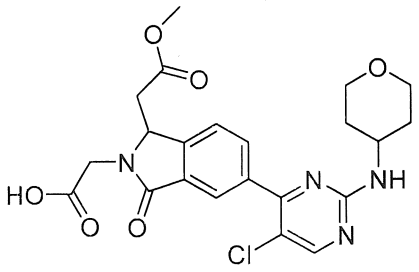
Được điều chế từ tert-butyl 2-(5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)axetat bằng cách sử dụng quy trình tương tự để điều chế chế phẩm 53. LC-MS : [M-tBu]+ = 410.

Chế phẩm 322: tert-butyl 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)axetat



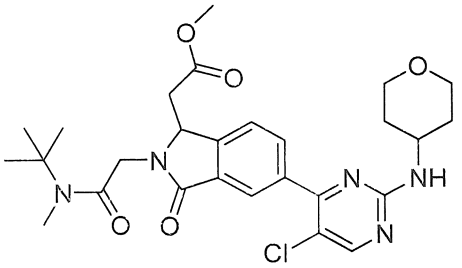
Gia nhiệt dung dịch chứa tert-butyl 2-(5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)axetat (630 mg, 1,081 mmol), oxan-4-amin (134 µl, 1,297 mmol) và DIPEA (378 µl, 2,162 mmol) trong etanol (5404 µl, 1,081 mmol) đến 85°C và khuấy qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (10 mL) và nước (10 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng EtOAc (2 x 10 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (30 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô thu được dầu màu vàng. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, EtOAc 0-100% trong các isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (350 mg, 61,0%) là chất rắn không màu. LCMS : [M+H]+ = 531.

Chế phẩm 323: axit 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)axetic



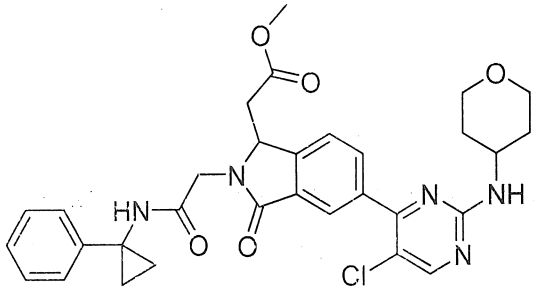
Khuấy dung dịch chứa tert-butyl 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)axetat (350 mg, 0,593 mmol) trong DCM (6 ml, 93 mmol) và TFA (2,194 ml, 28,5 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó cô trong chân không. Đun đồng sôi phần cặn này với toluen (3 x 5 mL) và axetonitril (5 ml) thu được hợp chất nêu tại đề mục (315 mg, 98%) là chất rắn màu trắng. LCMS : [M+H]+ = 475

Chế phẩm 324: metyl 2-(2-(2-(tert-butyl(metyl)amino)-2-oxoetyl)-5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-oxoisoindolin-1-yl)axetat



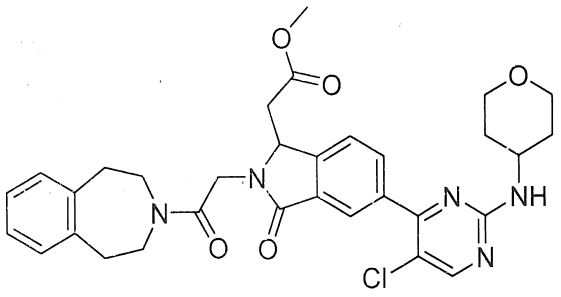
Được điều chế từ axit 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)axetic sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 407. LCMS : [M+H]+ = 544.

Chế phẩm 325: metyl 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-oxo-2-(2-oxo-2-((1-phenylxyclopropyl)amino)etyl)isoindolin-1-yl)axetat



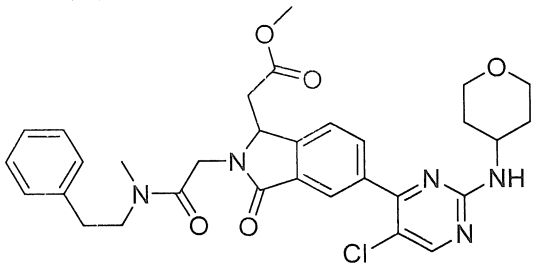
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 547. LCMS : [M+H]+ = 590.

Chế phẩm 326: metyl 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-oxo-2-(2-oxo-2-(1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-yl)etyl)isoindolin-1-yl)axetat



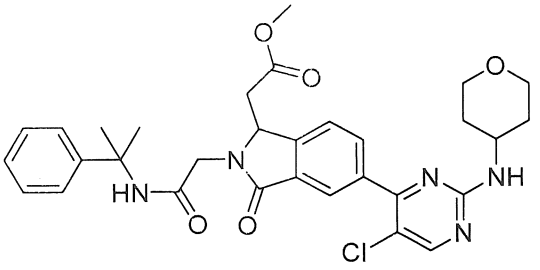
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 547. LCMS : [M+H]+ = 604.

Chế phẩm 327: metyl 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-(metyl(phenetyl)amino)-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)axetat



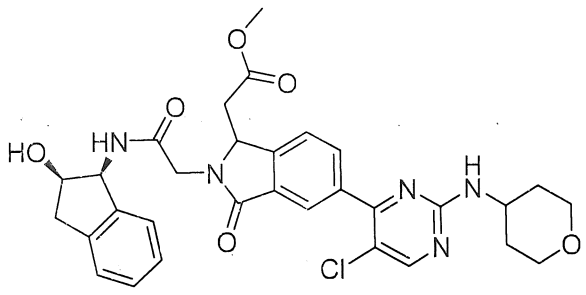
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 552. LCMS : [M+H]+ = 592.

Chế phẩm 328: metyl 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-oxo-2-(2-oxo-2-((2-phenylpropan-2-yl)amino)etyl)isoindolin-1-yl)axetat



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 552. LCMS : [M+H]+ = 592.

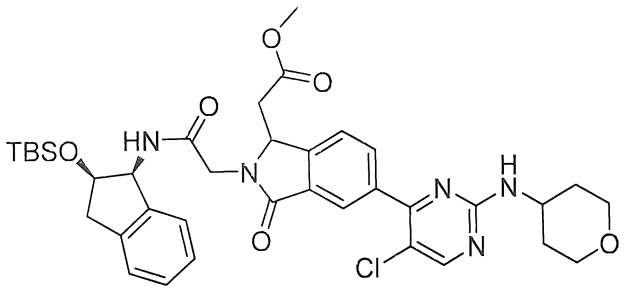
Chế phẩm 329: metyl 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-(((1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino)-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)axetat



Thêm HATU (0,576 g, 1,516 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa axit 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(2-metoxy-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)axetic (0,5 g, 1,011 mmol), (1S,2R)-1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol (0,166 g, 1,112 mmol), và trietylamin (0,423 ml, 3,03 mmol) trong DMF (10 mL) trong môi trường khí nitơ và khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (50 mL) và lọc kết tủa tạo thành, rửa bằng nước (3 x 10 mL) và làm khô

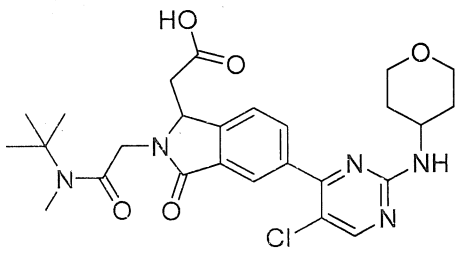
($MgSO_4$) thu được hợp chất nêu tại đề mục (472 mg, 74,0%) ở dạng chất rắn màu hồng nhợt. LCMS: [M+H]+ = 606.

Chế phẩm 330: metyl 2-(2-(2-(((1S,2R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino)-2-oxoetyl)-5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-oxoisoindolin-1-yl)axetat



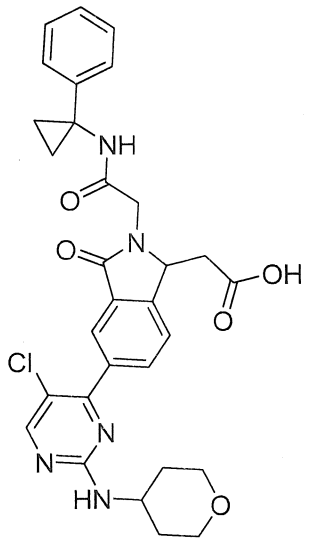
Thêm TBSCl (0,222 g, 1,473 mmol) trong DCM (3 mL) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-(((1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino)-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)axetat (0,465 g, 0,737 mmol), DMAP (9,00 mg, 0,074 mmol), và trietylamin (0,205 ml, 1,473 mmol) trong DCM (4,4 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm các phần bổ sung DMAP (9,00 mg, 0,074 mmol), trietylamin (0,205 ml, 1,473 mmol) và TBSCl (0,555 g, 3,68 mmol) trong DCM (1 mL) vào tiếp tục khuấy qua đêm. Thêm TBSCl (1,110 g, 7,37 mmol) trong DCM (1 mL) vào và khuấy phản ứng này qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM (20 mL) và rửa bằng nước (20 mL) và nước muối (20 mL). Gộp các dịch chiết hữu cơ lại, làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, MeOH 0-5% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (257 mg, 46,5%) là chất rắn màu vàng nhợt. LCMS: [M+H]+ = 720.

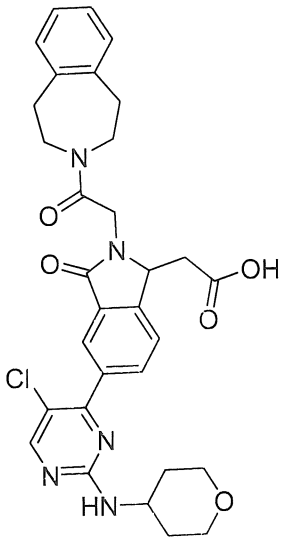
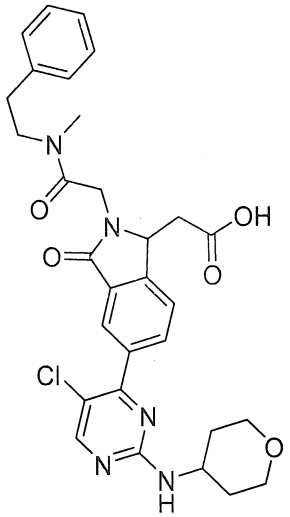
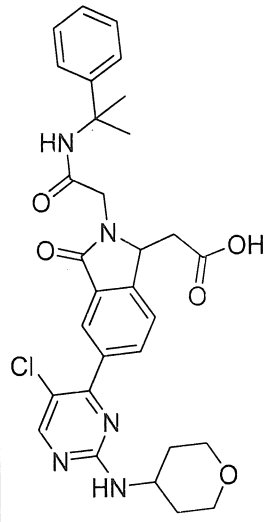
Chế phẩm 331: axit 2-(2-(2-(tert-butyl(metyl)amino)-2-oxoetyl)-5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-oxoisoindolin-1-yl)axetic

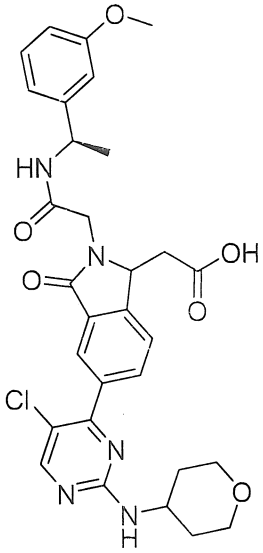
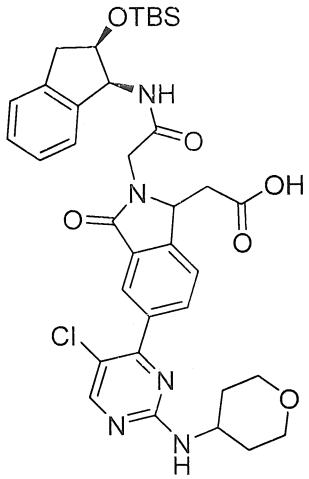


Thêm LiOH 1 M (0,202 ml, 0,202 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 2-(2-(2-(tert-butyl(metyl)amino)-2-oxoetyl)-5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-oxoisoindolin-1-yl)axetat (100 mg, 0,184 mmol) trong THF (2,4 ml, 29,3 mmol)/nước (0,8 ml, 44,4 mmol) và khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (10 ml) và nước (5 ml) và axit hóa pha nước bằng HCl 1M đến pH ~3. Chiết tiếp pha nước này bằng EtOAc (2 x 10 ml). Các dịch chiết hữu cơ gom lại Làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (81 mg, 79%) ở dạng chất rắn không màu. LCMS : [M+H]+ = 530.

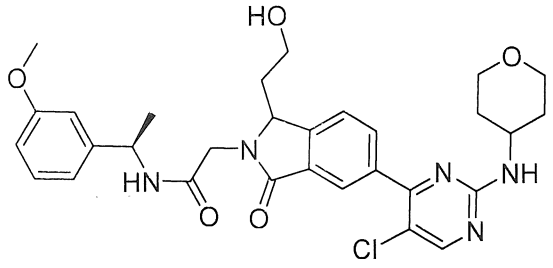
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với điều chế 331 từ este carboxylic tương ứng. Este tiền chất được sử dụng trong ví dụ điều chế chế phẩm 336 có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp đã nêu trong ví dụ điều chế Các chế phẩm 321 đến 330 trên đây.

Chế phẩm	Cấu trúc	Tên	MS: $[M+H]^+$
332		axit 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-oxo-2-(2-oxo-2-((1-phenylxyclopropyl)amino)etyl)isoindolin-1-yl)axetic	576

333		axit 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-oxo-2-(2-oxo-2-(1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-yl)etyl)isoindolin-1-yl)axetic	590
334		axit 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-(metyl(phenetyl)amino)-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)axetic	578
335		axit 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-oxo-2-(2-oxo-2-((2-phenylpropan-2-yl)amino)etyl)isoindolin-1-yl)axetic (1399-87)	578

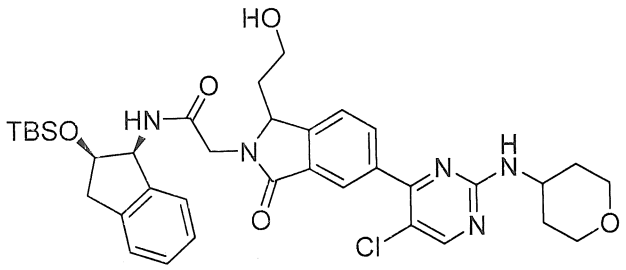
336		axit 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-(((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)amino)-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)axetic	594
337		axit 2-(2-(2-(((1S,2R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)amino)-2-oxoetyl)-5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-oxoisoindolin-1-yl)axetic	706

Chế phẩm 338: 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)-N-((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)axetamit



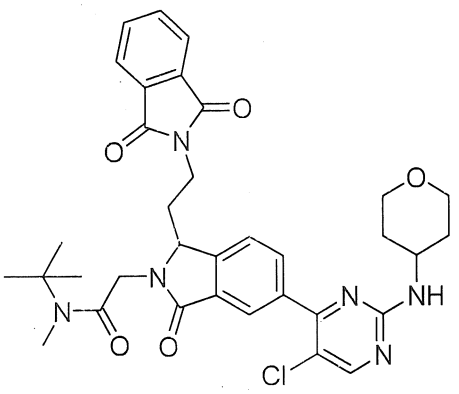
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 601. LC-MS : [M+H]+ = 580. Hợp chất này cũng xuất hiện trong ví dụ 700 dưới đây.

Chế phẩm 339: N-((1S,2R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 601. LC-MS : [M+H]+ = 692.

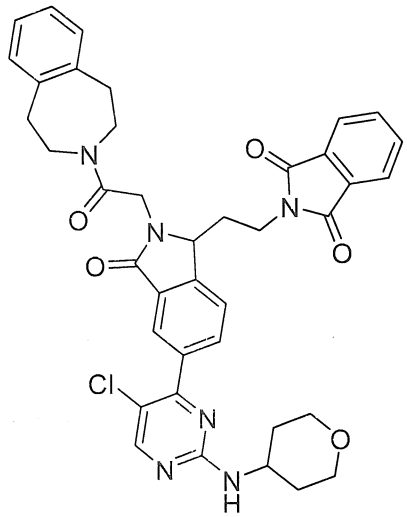
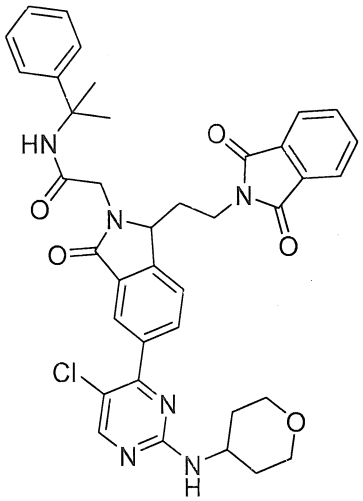
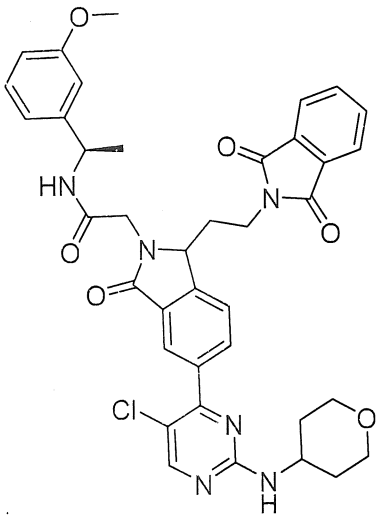
Chế phẩm 340: N-(tert-butyl)-2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)-N-metylaxetamit

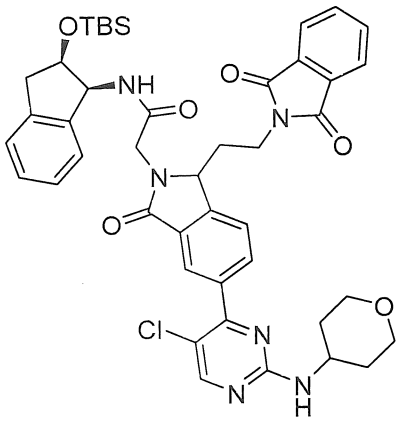


Thêm từng giọt DIAD (24,49 µl, 0,126 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa N-(tert-butyl)-2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)-N-metylaxetamit (ví dụ XX) (50 mg, 0,097 mmol), phtalimit (18,53 mg, 0,126 mmol) và triphenylphosphin (33,0 mg, 0,126 mmol) trong THF (953 µl). Khuấy dung dịch màu da cam thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, sau đó pha loãng bằng EtOAc (10 mL). Thêm nước (10 mL) vào và tách các pha. Chiết lớp nước này bằng EtOAc (10 mL) và làm khô các dịch chiết hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), lọc và khử trong chân không thu được dầu. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (cột 12 g, EtOAc 0-100% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (48 mg, 76%) là chất rắn màu trắng.

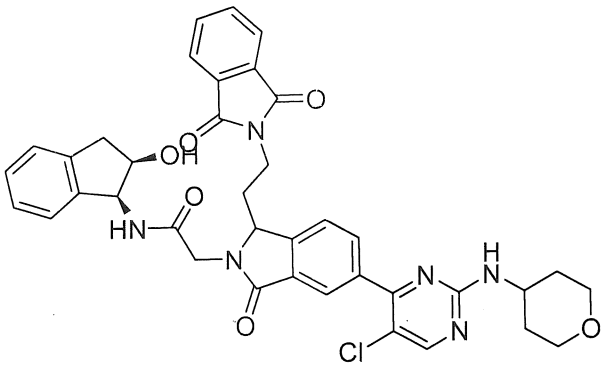
Các chế phẩm 341-345

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với điều chế 340 từ rượu thích hợp.

Chế phẩm	Cấu trúc	Tên	MS: $[M+H]^+$
341		2-(2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-oxo-2-(2-oxo-2-(1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-yl)etyl)isoindolin-1-yl)etyl)isoindolin-1,3-dion	705
342		2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)axetamit (1427-19)	693
343		2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)-N-((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)axetamit	709

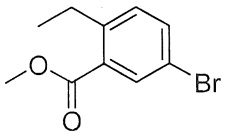
344		N-((1S,2R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)axetamit	821

Chế phẩm 345: 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)-N-((1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)axetamit



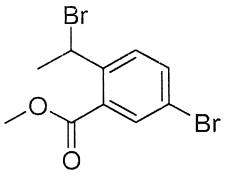
Thêm HCl (4,0 M trong dioxan) (74,0 µl, 0,296 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa N-((1S,2R)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)axetamit (81 mg, 0,059 mmol) trong dioxan (1 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cô hỗn hợp này trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0-10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (25 mg, 57,4%) là chất rắn màu trắng. LCMS: [M+H]+ = 707.

Chế phẩm 346: metyl 5-bromo-2-etylbenzoat



Hỗn hợp gồm metyl 5-bromo-2-iodobenzoat (5,0 g, 14,67 mmol) và $PdCl_2(dppf)_2$ (0,107 g, 0,147 mmol) trong THF (30 mL) được tạo chân không và làm đầy lại bằng khí nitơ (x 3), sau đó duy trì trong môi trường khí nitơ. Làm lạnh hỗn hợp này bằng nước đá và thêm cẩn thận DIETYLKẼM (1,0 M trong Hexan) (8,07 ml, 8,07 mmol) vào trong 15 phút. Bỏ bể làm lạnh và gia nhiệt hỗn hợp này đến 65°C và khuấy trong 3,5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng vào HCl 1M được làm lạnh bằng nước đá (50 mL). Chiết pha nước này bằng EtOAc (3 x 50 mL) và rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối bão hòa (100 mL), làm khô (MgSO4), lọc và cô trong chân không thu được dầu màu nâu sẫm (4,1 g). Hòa tan sản phẩm thô này trong EtOAc (5 mL) và thêm iso-hexan (100 mL) vào. Để yên hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và lọc kết tủa tạo thành qua đệm silica, rửa bằng EtOAc 5%/iso-hexan (200 mL). Cô dịch lọc trong chân không thu được metyl 5-bromo-2-etylbenzoat (3,89 g, 54,6%) ở dạng dầu màu da cam nhợt (3,89 g). Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. 1H NMR (Clorofom-d) δ: 7,94 (1H, d), 7,53 (1H, dd), 7,15 (1H, dd), 3,89 (3H, s), 2,93 (2H, q), 1,21 (3H, t). (lưu ý: sản phẩm này thu được dưới dạng hỗn hợp có tỷ lệ ~1:1:0,5 với vật liệu ban đầu và vật liệu ban đầu des-iodo như được thể hiện bởi kết quả NMR).

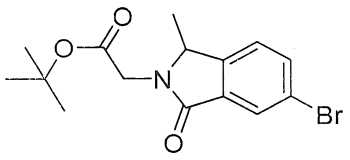
Chế phẩm 347: metyl 5-bromo-2-(1-bromoetyl)benzoat



Thêm Benzoyl peroxit (75% trọng lượng, còn lại là nước) (0,129 g, 0,400 mmol) và NBS (1,709 g, 9,60 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-bromo-2-etylbenzoat (3,89 g, 8,00 mmol) trong $CHCl_3$ (80 ml, 8,00 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ hồi lưu và khuấy trong 18 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm các phần bổ sung benzoyl peroxit (75% trọng lượng, còn lại là nước) (0,026 g, 0,080 mmol) và NBS (0,427 g, 2,400 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ hồi lưu và khuấy trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rửa hỗn hợp

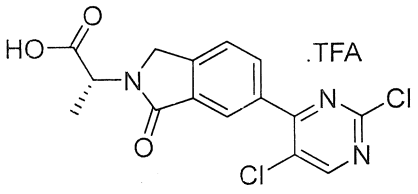
này bằng nước (100 mL) và chiết pha nước này bằng DCM (100 mL). Gộp các dịch chiết hữu cơ lại và rửa bằng nước (100 mL), Na_2SO_3 (100 mL) 10% trọng lượng và nước muối (100 mL), sau đó làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được dầu màu vàng (4,5 g). Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 120 g, DCM 0-50% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,442 g, 55,4%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (Clorofom-d) δ: 7,98 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,65 (1H, dd), 6,24 (1H, q), 3,93 (3H, s), 2,01 (3H, d).

Chế phẩm 348: tert-butyl 2-(5-bromo-1-metyl-3-oxoisoindolin-2-yl)axetat



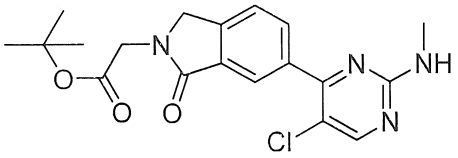
Thêm DIPEA (1,627 ml, 9,32 mmol) vào thể huyền phù được khuấy chứa metyl 5-bromo-2-(1-bromoetyl)benzoat (1,0 g, 3,11 mmol) và tert-butyl 2-aminoaxetat hydroclorua (0,781 g, 4,66 mmol) trong MeCN (31,1 ml, 3,11 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp này đến 75°C và khuấy trong môi trường khí nitơ trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và loại bỏ dung môi trong chân không. Hòa tan phần cặn trong EtOAc (100 mL) và rửa bằng HCl 1M (50 mL). Chiết pha nước này bằng EtOAc (2 x 50 mL) và rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (100 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được dầu màu vàng nhợt (954 mg). Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, EtOAc 0-50% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (627 mg, 55,2%) ở dạng dầu màu vàng nhợt. LCMS: [M+Na]+ = 362.

Chế phẩm 349: muối của axit (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic trifloaxetic.



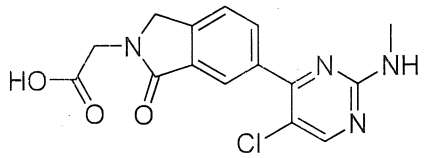
Được điều chế từ tert-butyl (2R)-2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat (chế phẩm 94) bằng cách sử dụng các các quy trình tương tự để điều chế chế phẩm 9 và 19. LCMS: [M+H]+ = 352.

Chế phẩm 350: tert-butyl 2-(6-(5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetat



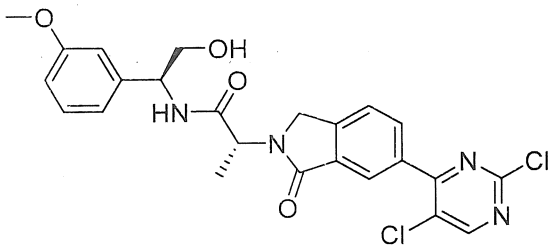
Thêm DIPEA (486 µl, 2,78 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetat (280 mg, 0,696 mmol) và metylamin hydroclorua (94 mg, 1,392 mmol) trong dioxan (1,8 mL) và etanol (1,8 mL). Gia nhiệt hỗn hợp này trong ống kín đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Sau khi làm nguội, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (20 mL) và nước (20 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng EtOAc (2 x 20 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (60 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, EtOAc 0-100% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (230 mg, 0,586 mmol, hiệu suất 84%) là chất rắn không màu. LC-MS : [M+H]+ = 389.

Chế phẩm 351: axit 2-(6-(5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetic



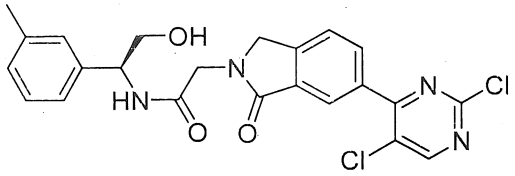
Thêm TFA (879 µl, 11,41 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 2-(6-(5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetat (224 mg, 0,570 mmol) trong DCM (6 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thêm phần bổ sung TFA (439 µl, 5,70 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ nữa. Loại bỏ dung môi trong chân không và đun đồng sôi phần cặn với toluen (3 x 3 mL) và MeCN (3 x 3 mL) thu được hợp chất nêu tại đề mục (224 mg, 112%) là chất rắn màu vàng nhợt LC-MS : [M+H]+ = 333. (lưu ý: sản phẩm có thể là muối TFA).

Chế phẩm 352: ((R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl)propanamit



Thêm DIPEA (0,982 ml, 5,62 mmol) và HATU (1051 mg, 2,76 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (660 mg, 1,874 mmol), và (S)-2-amino-2-(3-metoxyphenyl)etanol hydroclorua (420 mg, 2,061 mmol) trong axetonitril (5 ml, 1,874 mmol). Khuấy dung dịch tạo thành ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, sau đó cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong một lượng nhỏ DCM và tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 100%) thu được hợp chất nêu tại đề mục (728 mg, 71,3%) là chất rắn không màu dạng kem. LCMS: [M+H]+ = 501.

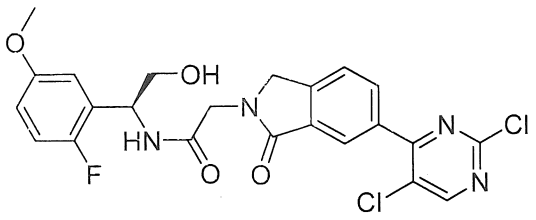
Chế phẩm 353: (S)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-(2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)axetamit.



Khuấy dung dịch chứa tert-butyl 2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetat (1,5 g, 3,80 mmol) trong DCM:TFA tỷ lệ 1:1 (15 mL) trong môi trường khí nitơ trong 2 giờ. Cô hỗn hợp này trong chân không và đun đồng sôi phần cặn với toluen, sau đó là Et_2O thu được axit 2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetic (1,287 g, 3,81 mmol, hiệu suất 100%) là chất rắn màu trắng. Sản phẩm này được sử dụng và mô tả đặc điểm trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. Thêm HATU (0,295 g, 0,776 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetic (0,25 g, 0,739 mmol), (S)-2-amino-2-(m-tolyl)etanol hydroclorua (0,146 g, 0,776 mmol) và DIPEA (0,387 ml, 2,218 mmol) trong DMF (2,5 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 45 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và chuyển vào phễu tách. Thêm HCl 1N vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Lọc kết tủa mà được tạo thành trong dịch chiết hữu cơ và làm khô dưới điều kiện hút thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,18 g, 51,7%) là chất rắn màu trắng. Rửa dịch lọc bằng $NaHCO_3$, nước, nước muối, làm khô

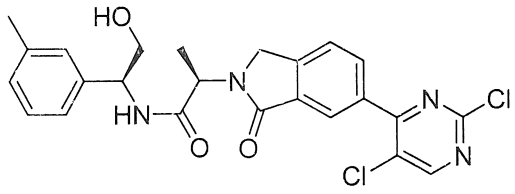
($MgSO_4$), cô trong chân không thu được mẻ thứ hai là hợp chất nêu tại đề mục (0,17 g, 048,8%). Sản phẩm này được sử dụng và mô tả đặc điểm trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Chế phẩm 354: ((S)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-(1-(2-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)axetamit



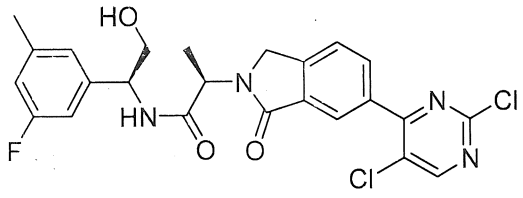
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 353.

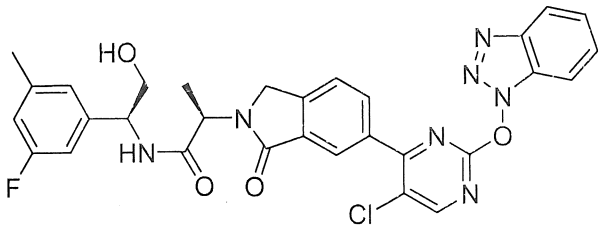
Chế phẩm 355: (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)propanamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 353.

Chế phẩm 356: Hỗn hợp gồm (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl)propanamit và (R)-2-(6-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)oxy)-5-clopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl)propanamit (3:2)

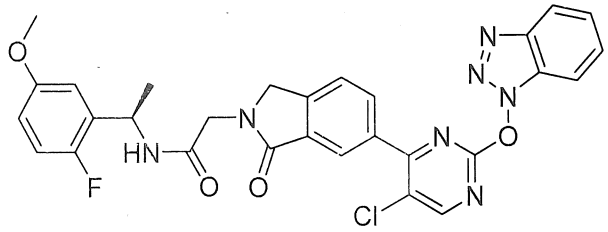




Thêm TBTU (0,096 g, 0,298 mmol) vào hỗn hợp gồm axit (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (0,1 g, 0,284 mmol), (S)-2-amino-2-(3-flo-5-metylphenyl)etanol hydroclorua (0,061 g, 0,298 mmol) và DIPEA (0,149 ml, 0,852 mmol) trong DMF (1 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp

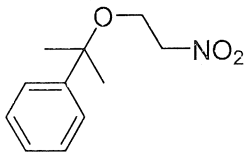
này bằng EtOAc và chuyển vào phễu tách. Thêm HCl 1N vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước, $NaHCO_3$, nước muối, làm khô ($MgSO_4$), cô trong chân không thu được sản phẩm thô. Sản phẩm này được sử dụng và mô tả đặc điểm trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. (Lưu ý: tỷ lệ các hợp phần được tính từ kết quả phân tích LCMS của hỗn hợp phản ứng, đã cho thấy có sự tạo thành hỗn hợp với tỷ lệ 3:2).

Chế phẩm 357: (R)-2-(6-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)oxy)-5-clopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-(1-(2-flo-5-metoxyphenyl)etyl)axetamit



Khuấy hỗn hợp gồm axit 2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetic (0,1 g, 0,296 mmol), (R)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)etanamin, HCl (0,067 g, 0,325 mmol), TBTU (0,114 g, 0,355 mmol) và DIPEA (0,207 ml, 1,183 mmol) trong DMF (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (20 mL) và tiếp đó rửa dung dịch này bằng HCl 1M (15 mL), $NaHCO_3$ (15 mL), nước (10 mL) và nước muối (10 mL). Chuyển dung dịch hữu cơ qua phễu thủy tinh xốp kỵ nước và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (147 mg, 77%) ở dạng chất rắn màu nâu nhợt. LC-MS : [M+H]+ = 588. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. (lưu ý: sản phẩm này chứa ~7% (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-(1-(2-flo-5-metoxyphenyl)etyl)axetamit(LCMS)).

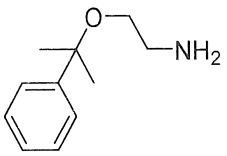
Chế phẩm 358: (2-(2-nitroetoxy)propan-2-yl)benzen



Thêm 2-nitroetanol (1,0 mL, 13,95 mmol) tiếp theo là TFA (0,100 mL, 1,298 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2-phenylpropan-2-ol (1,0 g, 7,34 mmol) trong DCM (5,0 mL, 78 mmol). Khuấy dung dịch tạo thành ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó cô trong chân không. Đun đồng sôi các phần cặn với MeOH (3 x 20 mL) thu được

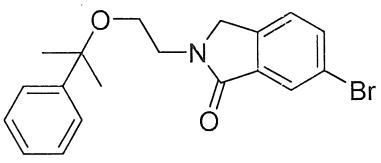
sản phẩm thô này ở dạng dầu màu vàng nhợt (2,16 g), tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký (cột 12 g, EtOAc 0-50% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (764mg, 35,8%) ở dạng dầu không màu. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 - 7,32 (m, 4H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 4,54 - 4,38 (m, 2H), 3,78 - 3,55 (m, 2H), 1,56 (s, 6H).

Chế phẩm 359: 2-((2-phenylpropan-2-yl)oxy)etan-1-amin



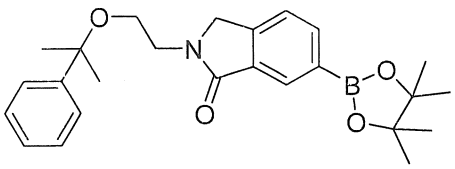
Thêm dung dịch chứa amoni clorua (0,214 g, 4,00 mmol) trong nước (3,5 mL, 194 mmol) vào huyền phù chứa (2-(2-nitroetoxy)propan-2-yl)benzen (0,764 g, 2,63 mmol) và sắt (1,47 g, 26,3 mmol) trong etanol (17,0 mL, 291 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp tạo thành đến 80°C trong 135 phút. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua xelit (rửa qua bằng EtOH). Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Phân bố phần cặn giữa EtOAc (20 mL) và nước (20 mL). Tách các lớp này ra và chiết lớp nước này bằng EtOAc (20 mL). Điều chỉnh độ pH của lớp nước đến 8 bằng cách thêm dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa vào và sau đó chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng dầu màu vàng nhợt (158 mg, 98%). 1H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,34 (ddd, J = 7,8, 6,8, 1,2 Hz, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 3,25 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,07 (s (br), 2H), 2,90 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 1,56 (s, 6H).

Chế phẩm 360: 6-bromo-2-(2-((2-phenylpropan-2-yl)oxy)etyl)isoindolin-1-on



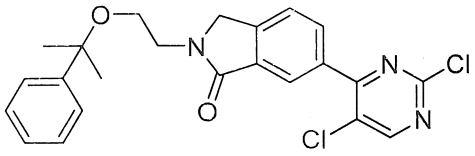
Được điều chế từ metyl 5-bromo-2-(bromometyl)benzoat và 2-((2-phenylpropan-2-yl)oxy)etan-1-amin bằng cách sử dụng quy trình tương tự để điều chế chế phẩm 73. Trong trường hợp này, tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 0-50% trong các isohexan) LC-MS : [M+Na]+ = 396.

Chế phẩm 361: 2-(2-((2-phenylpropan-2-yl)oxy)etyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-1-on



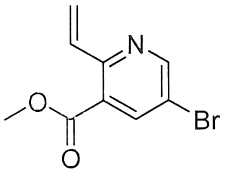
Được điều chế từ 6-bromo-2-(2-((2-phenylpropan-2-yl)oxy)etyl)isoindolin-1-on bằng cách sử dụng quy trình tương tự để điều chế chế phẩm 84. LC-MS : [M+Na]+ = 444.

Chế phẩm 362: 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-(2-((2-phenylpropan-2-yl)oxy)etyl)isoindolin-1-on



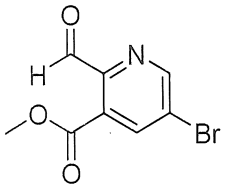
Được điều chế từ 2-(2-((2-phenylpropan-2-yl)oxy)etyl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-1-on bằng cách sử dụng quy trình tương tự để điều chế chế phẩm 90. LC-MS : [M+Na]+ = 464.

Chế phẩm 363: metyl 5-bromo-2-formylnicotinat



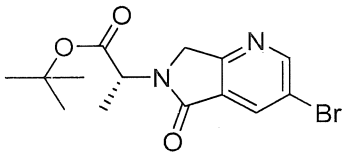
Thêm trietylamin (6,12 ml, 43,9 mmol) vào thể huyền phù được khuấy chứa metyl 5-bromo-2-clonicotinat (10,0 g, 39,9 mmol) và kali vinyltrifloborat (5,88 g, 43,9 mmol) trong etanol (200 ml, 39,9 mmol). Tạo chân không hệ phản ứng này và làm đầy lại bằng khí nitơ (x 3). Thêm $PdCl_2(dppf)_2$ (0,584 g, 0,798 mmol) vào và tạo chân không hệ phản ứng này và làm đầy lại bằng khí nitơ (x 3). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80°C và khuấy trong môi trường khí nitơ trong 2,5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp này qua Xelit. Cô dịch lọc và làm phân bố giữa EtOAc (200 mL) và nước (200 mL). Làm khô pha hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (cột 220 g, EtOAc 0 - 20% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (4,993 g, 20,42 mmol, hiệu suất 51,1%) là chất rắn màu xanh lá cây nhợt. LCMS: [M+H]+ = 242.

Chế phẩm 364: metyl 5-bromo-2-formylnicotinat



Sục hỗn hợp gồm ozon/oxy qua dung dịch được khuấy chứa metyl 5-bromo-2-vinylnicotinat (1,0 g, 4,13 mmol) trong DCM (41,3 ml, 4,13 mmol) làm lạnh đến -78 °C. Sau 5 phút, dung dịch này chuyển thành màu xanh da trời. Sục oxy qua hỗn hợp phản ứng cho đến khi dung dịch này có màu vàng trở lại, sau đó đặt trong môi trường khí nitơ. Thêm dimetyl sulfua (0,917 ml, 12,39 mmol) vào và để hỗn hợp này ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM (50 mL) và rửa bằng nước (100 mL) và nước muối (100 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được metyl 5-bromo-2-formylnicotinat (718 mg, 64,1%) ở dạng gôm dính màu nâu. 1H NMR (Clorofom-d) δ: 10,27 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 3,98 (s, 3H).

Chế phẩm 365: tert-butyl (R)-2-(3-bromo-5-oxo-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)propanoat

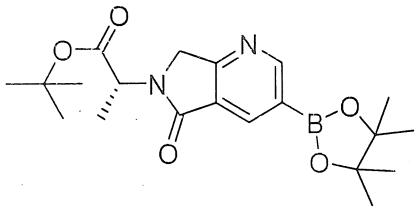


Quy trình A: Được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế 6. LCMS: [M+H]+ = 341.

Quy trình B: Thêm DIPEA (0,382 mL, 2,189 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (R)-tert-butyl 2-aminopropanoat hydroclorua (0,398g, 2,189 mmol) trong DCM (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút trước khi thêm vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-bromo-2-formylnicotinat (539 mg, 1,988 mmol) trong DCM (15 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, trước khi thêm natri triaxetoxyborohydrit (633 mg, 2,99 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM (30 mL) và rửa bằng $NaHCO_3$ (50 mL). Chiết pha nước này bằng DCM (2 x 50 mL) và rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (75 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được chất rắn màu nâu (700 mg). Sản phẩm thô này được hấp phụ trên silica và tinh chế

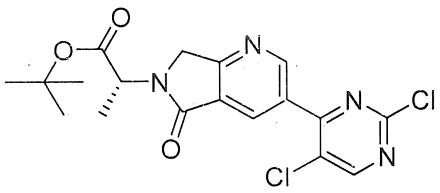
bằng phương pháp sắc ký trên cột (24 g, EtOAc 0 - 100% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (277 mg, 0,804 mmol, hiệu suất 40,4%) là chất rắn màu vàng nhợt. LCMS: [M+H]+ = 341.

Chế phẩm 366: tert-butyl (R)-2-(5-oxo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)propanoat



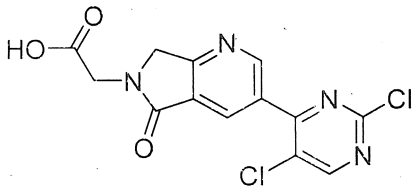
Được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình điều chế chế phẩm 86. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 0-50% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,653 g, 99%) là chất rắn màu trắng nhờ. LC-MS: $[M-C_8H_{10}]^+$ =307.

Chế phẩm 367: tert-butyl (R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)propanoat



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 53. LCMS: [M+H]+ = 409.

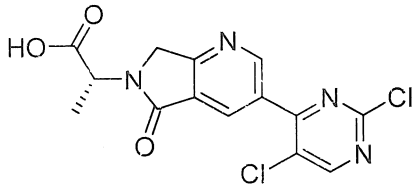
Chế phẩm 368: axit 2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)axetic



Thêm TFA (4,0 mL, 51,9 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)axetat thô (0,989 g, 2,002 mmol) trong DCM (20,0 mL, 311 mmol). Khuấy dung dịch tạo thành ở nhiệt độ trong

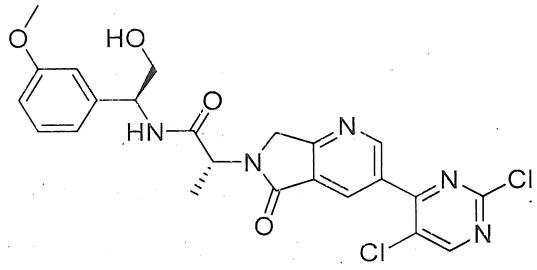
phòng qua đêm, sau đó cô trong chân không. Đun đồng sôi phần cặn này với toluen (3 x 30 mL) và sau đó làm khô trong tủ sấy chân không qua đêm. LCMS: [M+H]+ = 339.

Chế phẩm 369: axit (R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)propanoic



Khuấy dung dịch chứa (R)-tert-butyl 2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)propanoat (chế phẩm 367, 0,38 g, 0,928 mmol) trong DCM:TFA tỷ lệ 1:1 (5 mL) trong 3 giờ. Cô hỗn hợp này trong chân không và đun đồng sôi phần cặn với toluen. Nghiền nhỏ phần cặn bằng Et_2O và cô thể huyền phù thu được trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,418 g, 0,929 mmol, hiệu suất 100%) là chất rắn màu vàng. Sản phẩm này được sử dụng và mô tả đặc điểm trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. Hiệu suất định lượng là giả định.

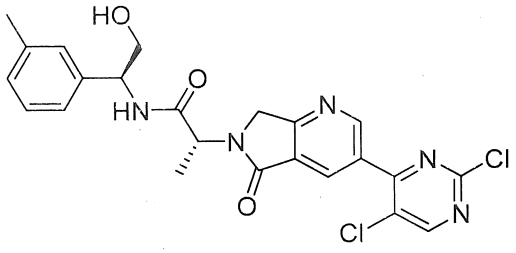
Chế phẩm 370: (R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl)propanamit



Khuấy dung dịch chứa (R)-tert-butyl 2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)propanoat (0,35 g, 0,855 mmol) trong DCM:TFA tỷ lệ 1:1 (5 mL) trong 2,5 giờ. Cô hỗn hợp này trong chân không và đun đồng sôi phần cặn với toluen. Nghiền nhỏ phần cặn với hỗn hợp isohexan:Et_2O tỷ lệ ~5:1 và lọc kết tủa tạo thành, rửa bằng Isohexan và làm khô dưới điều kiện hút thu được axit (R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)propanoic (0,206 g, 53,5%) là chất rắn màu trắng. Cô dịch lọc trong chân không và tạo huyền phù phần cặn trong Et_2O. Cô thể huyền phù này đến khi khô trong chân không thu được axit (R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)propanoic (0,044 g,

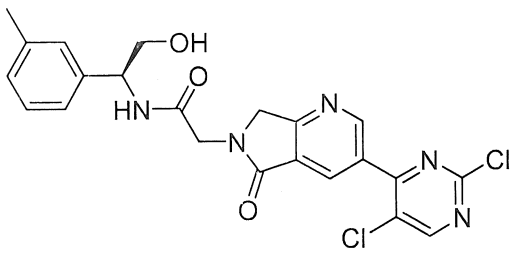
0,125 mmol, hiệu suất 14,57%) là chất rắn màu trắng. Sản phẩm này được sử dụng và mô tả đặc điểm trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. Thêm HATU (0,133 g, 0,350 mmol) vào hỗn hợp gồm axit (R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)propanoic (0,15 g, 0,333 mmol), (S)-2-amino-2-(3-metoxyphenyl)etanol hydroclorua (0,071 g, 0,350 mmol) và DIPEA (0,180 ml, 1,033 mmol) trong DMF (1,5 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 45 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và chuyển vào phễu tách. Thêm dung dịch trong nước bão hòa NH4Cl vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng NaHCO3, nước, nước muối, làm khô (MgSO4) cô trong chân không thu được (R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl)propanamit thô (0,160 g, 96%). Sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế và mô tả đặc điểm nữa trong bước tiếp theo.

Chế phẩm 371: (R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)propanamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 370.

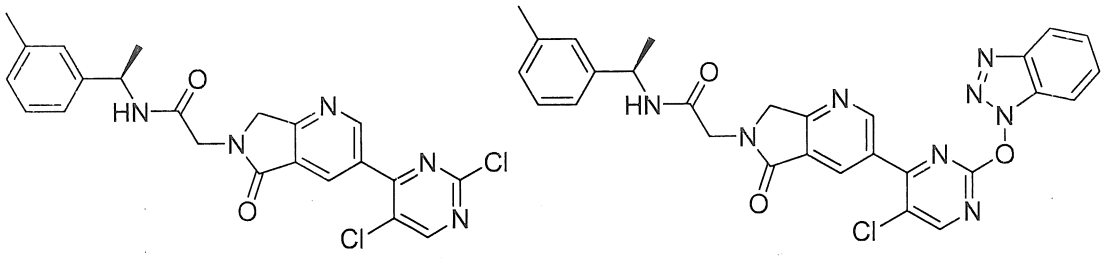
Chế phẩm 372: (S)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-(2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)axetamit



Thêm HATU (83 mg, 0,219 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa axit 2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)axetic (62 mg, 0,146 mmol), (S)-2-amino-2-(m-tolyl)etanol hydroclorua (30,2 mg, 0,161 mmol) và trietylamin (61,2 µl, 0,439 mmol) trong DMF (1,4 mL) trong môi trường khí nitơ.

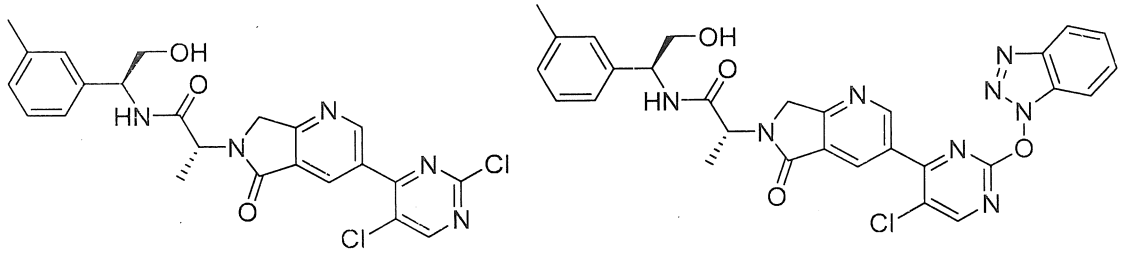
Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó pha loãng bằng EtOAc (30 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước (30 mL), nước muối (3 x 30 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được chất rắn màu vàng/nâu (80 mg, 94%). Sản phẩm thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LCMS: [M+H]+ = 472.

Chế phẩm 373: Hỗn hợp gồm (R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-(1-(m-tolyl)etyl)axetamit và (R)-2-(3-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)oxy)-5-clopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)-N-(1-(m-tolyl)etyl)axetamit



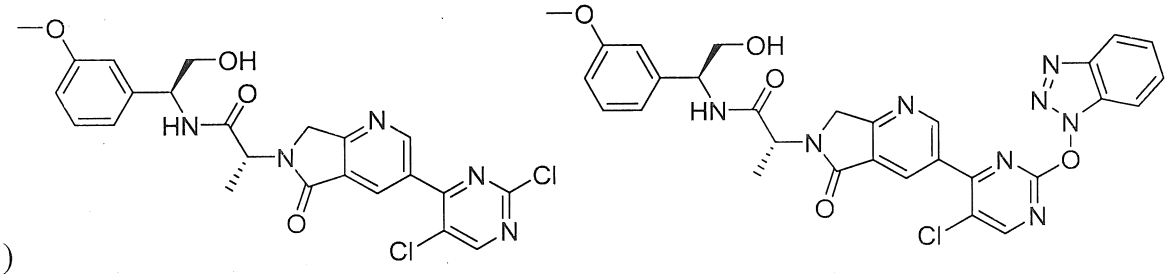
Thêm TBTU (54,6 mg, 0,233 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)axetic, TFA (120 mg, 0,212 mmol), (R)-1-(m-tolyl)etanamin hydroclorua (54,6 mg, 0,318 mmol) và DIPEA (148 µl, 0,847 mmol) trong dioxan (2 ml). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, sau đó làm phân bố giữa DCM (50 ml) và HCl 1N (50 ml). Thu hồi pha hữu cơ, rửa bằng $NaHCO_3$ (50 ml), làm khô ($MgSO_4$) và cô thu được hỗn hợp nêu tại đều mục (~1:1) ở dạng gôm. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LCMS: [M+H]+ = 456 và 555.

Chế phẩm 374: Hỗn hợp gồm (R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)propanamit với (R)-2-(3-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)oxy)-5-clopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)propanamit (3:2)



Thêm TBTU (0,096 g, 0,299 mmol) vào hỗn hợp gồm axit ((R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)propanoic (0,128 g, 0,284 mmol), (S)-2-amino-2-(m-tolyl)etanol hydroclorua (0,056 g, 0,299 mmol) và DIPEA (0,154 ml, 0,881 mmol) trong DMF (1 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 3,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và chuyển vào phễu tách. Thêm NH4Cl vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng NaHCO3, nước, nước muối, làm khô (MgSO4), cô trong chân không thu được hợp chất (R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)propanamit thô với (R)-2-(3-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)oxy)-5-clopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)propanamit (3:2) (0,149 g, 0,284 mmol, hiệu suất 100%) là chất rắn màu da cam. Sản phẩm này được sử dụng và mô tả đặc điểm trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. Hiệu suất định lượng là giả định.

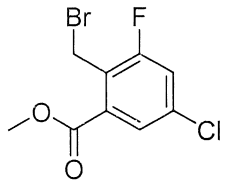
Chế phẩm 375: Hỗn hợp gồm (R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl)propanamit với (R)-2-(3-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)oxy)-5-clopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl)propanamit



(1:1)

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 374.

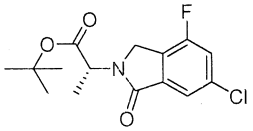
Chế phẩm 376: metyl 2-(bromometyl)-5-clo-3-flobenzoat



Thêm NBS (5,30 g, 29,8 mmol) và benzoyl peroxit (0,401 g, 1,241 mmol) vào dung dịch chứa metyl 5-clo-3-flo-2-metylbenzoat (5,03 g, 24,83 mmol) trong clorofom

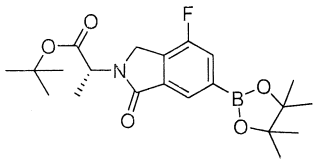
(200 mL, 2480 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ hồi lưu và khuấy qua đêm. Làm lạnh phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và thêm hexan (300 mL) vào. Loại bỏ kết tủa tạo thành bằng cách lọc và cô dịch lọc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 120 g, DCM 0-30% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (5,908 g,%) ở dạng dầu không màu. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. 1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,78 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 4,94 (d, 2H), 3,96 (s, 3H).

Chế phẩm 377: tert-butyl (R)-2-(6-clo-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat



Gia nhiệt hỗn hợp gồm metyl 2-(bromometyl)-5-clo-3-flobenzoat (1,54 g, 5,20 mmol), (R)-tert-butyl 2-aminopropanoat hydroclorua (1,43 g, 7,87 mmol) và DIPEA (3,0 mL, 17,18 mmol) trong MeCN (30,0 mL, 574 mmol) đến 75°C qua đêm, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 ngày. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và phân bố phần cặn giữa EtOAc (30 mL) và HCl 1M (30 mL). Tách các lớp này ra và chiết phân đoạn nước này bằng EtOAc (30 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (3 x 50 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô này ở dạng chất rắn màu be nhợt (1,52 g). Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LCMS: [M-tBu+H]+ = 258.

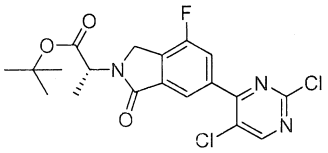
Chế phẩm 378: tert-butyl (R)-2-(4-flo-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-yl)propanoat



Khử khí hỗn hợp gồm (R)-tert-butyl 2-(6-clo-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat (1,52 g, 4,84 mmol), bis(pinacolato)diboron (1,47 g, 5,79 mmol) và kali axetat (1,44 g, 14,67 mmol) trong 1,4-dioxan (10,0 mL, 117 mmol) (sục nitơ vào) trong 10 phút ở 40 °C. Thêm XPhos Pd G3 (0,054 g, 0,064 mmol) vào và khử khí hỗn hợp này trong 10 phút

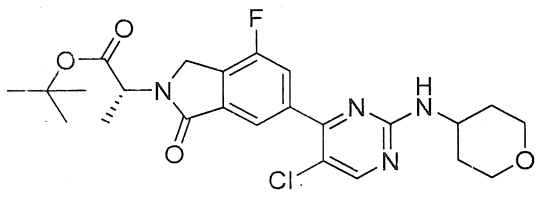
nữa và sau đó gia nhiệt đến 100°C trong 65 phút. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua xelit, rửa bằng EtOAc (3 x 50 mL). Cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô này ở dạng gôm màu xám (4,4 g). Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24g, EtOAc 0 - 50% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,98 g, 91%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS: [M-tBu+H]+ = 350.

Chế phẩm 379: tert-butyl (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat



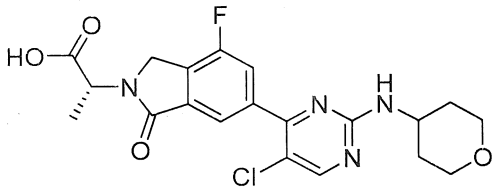
Khử khí (sục nitơ vào) hỗn hợp gồm (R)-tert-butyl 2-(4-flo-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-yl)propanoat (1,98 g, 4,40 mmol), 2,4,5-triclopyrimidin (0,800 mL, 6,98 mmol) và kali cacbonat (1,23 g, 8,90 mmol) trong 1,4-dioxan (12,0 mL, 140 mmol) và nước (4,0 mL, 222 mmol) ở 40°C trong 10 phút. Thêm $Pd(Ph_3P)_4$ (0,250 g, 0,216 mmol) vào và khử khí hỗn hợp này trong 10 phút nữa sau đó gia nhiệt đến 90°C trong 3,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và sau đó làm phân bố giữa EtOAc (30 mL) và nước (30 mL). Tách các lớp này ra và chiết phân đoạn nước này bằng EtOAc (30 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (3 x 30 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô ở dạng dầu màu da cam. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24g, EtOAc 0 - 50% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,15 g, 60,1%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS: [M-tBu+H]+ = 370.

Chế phẩm 380: tert-butyl (R)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat



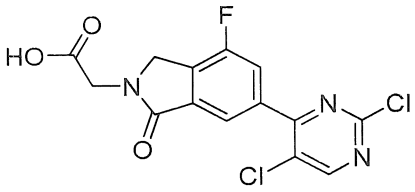
Thêm DIPEA (0,370 mL, 2,118 mmol) và oxan-4-amin (0,120 mL, 1,159 mmol) vào hỗn hợp gồm (R)-tert-butyl 2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat (0,298 g, 0,685 mmol) trong 1,4-dioxan (5,0 mL, 58,5 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở 90°C trong 21 giờ. Thêm tiếp oxan-4-amin (0,120 mL, 1,159 mmol) và DIPEA (0,370 mL, 2,118 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở 90°C trong 5 giờ nữa, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và làm phân bố giữa EtOAc (50 mL) và nước (50 mL). Tách các lớp này ra và chiết pha nước này bằng EtOAc (50 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (3 x 30 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô này làm khô sản phẩm này trong tủ sấy chân không trong 3 ngày thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,303 g, 89%) ở dạng gôm màu vàng. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LCMS: [M+H]+ = 491.

Chế phẩm 381: axit (R)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic



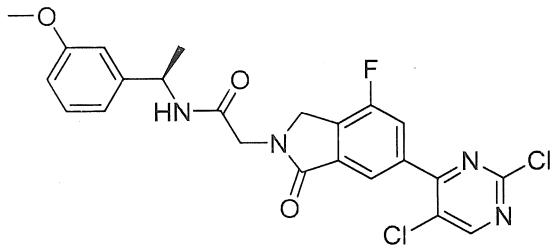
Thêm TFA (1,0 mL, 12,98 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (R)-tert-butyl 2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat (0,303 g, 0,611 mmol) trong DCM (5,0 mL, 78 mmol) và khuấy hỗn hợp này trong 22,5 giờ, sau đó cô trong chân không. Đun đồng sôi phần cặn này với toluen (3 x 30 mL) thu được sản phẩm thô, làm khô sản phẩm này trong tủ sấy chân không qua đêm thu được gôm màu vàng (347 mg). Nghiền nhỏ sản phẩm thô này với ete (10 mL) và gạn huyền phù tạo thành thu được chất rắn, làm khô chất rắn này trong tủ sấy chân không qua đêm. Gom dịch lọc ete với chất rắn và cô dưới áp suất giảm, sau đó đun đồng sôi với MeCN (3 x 10 mL) và làm khô trong tủ sấy chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (279 g, 95%) là chất rắn màu vàng. LCMS: [M+H]+ = 435.

Chế phẩm 382: axit 2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)axetic



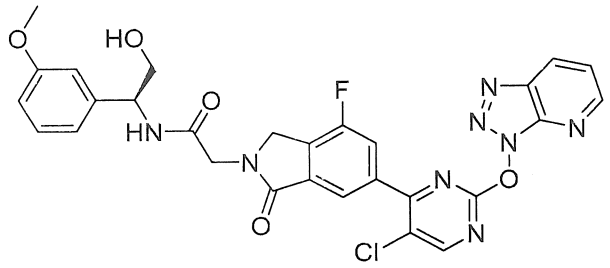
Xử lý dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)axetat (390 mg, 0,918 mmol) trong diclometan (2 ml) với TFA (2 ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp này và hòa tan phần cặn trong toluen (3x 10 ml) và làm bay hơi thu được axit 2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)axetic (356 mg, 0,910 mmol, hiệu suất 99%) ở dạng bọt màu kem. LCMS: [M+H]+ = 356.

Chế phẩm 383: (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-(1-(3-metoxyphenyl)etyl)axetamit



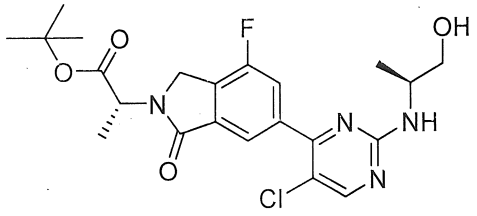
Làm lạnh dung dịch được khuấy chứa axit 2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)axetic (100 mg, 0,281 mmol), (R)-1-(3-metoxyphenyl)etanamin (48 mg, 0,317 mmol) và trietylamin (0,117 ml, 0,842 mmol) trong DMF (1 ml) trong bể nước đá, xử lý với T3P (dung dịch 50% trong etyl axetat, 0,25 ml, 0,424 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng dung dịch này bằng nước (5 ml) và chiết bằng etyl axetat (3x 5 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng $KHSO_4$ 1M (5 ml) tiếp theo là $NaHCO_3$ (5 ml), nước muối (2x 5 ml), sau đó làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi thu được hợp chất nêu tại đề mục (131 mg, 89%) ở dạng chất rắn màu kem. LCMS: [M+H]+ = 489.

Chế phẩm 384: (S)-2-(6-(2-((3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)oxy)-5-clopyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-(2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl)axetamit



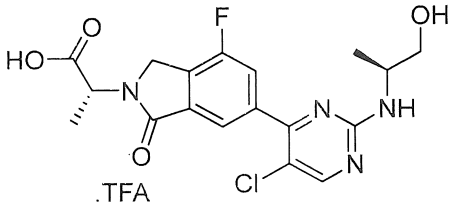
Xử lý dung dịch được khuấy chứa axit 2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)axetic (100 mg, 0,281 mmol), (S)-2-amino-2-(3-metoxyphenyl)etanol, HCl (69 mg, 0,339 mmol) và DIPEA (0,196 ml, 1,123 mmol) trong DMF (2 ml) với HATU (117 mg, 0,309 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat (10 ml), tiếp đó rửa bằng $KHSO_4$ 1M (10 ml), $NaHCO_3$ (10 ml), nước muối (2x 10 ml), sau đó làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tạo huyền phù phần cặn trong hỗn hợp gồm etyl axetat và diclometan (~ 5 ml), cho hấp phụ trên silica và tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 50 – 100% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (62 mg, 35,4%). LCMS: [M+H]+ = 605.

Chế phẩm 385: (tert-butyl (R)-2-(6-(5-clo-2-(((S)-1-hydroxypropan-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat



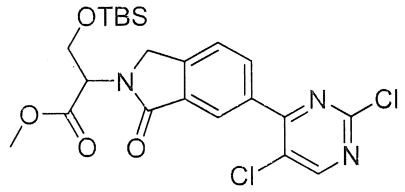
Khuấy dung dịch được khuấy chứa (R)-tert-butyl 2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat (100 mg, 0,235 mmol), (S)-2-aminopropan-1-ol (27 mg, 0,359 mmol) và bazơ Hunig (102 µl, 0,586 mmol) trong dioxan (2 ml) ở 70°C (bể) qua đêm. Kết quả LC/MS cho thấy hỗn hợp này chứa phần lớn sản phẩm yêu cầu và 14% vật liệu ban đầu. Để nguội dung dịch này, pha loãng bằng etyl axetat (10 ml), rửa bằng dung dịch kali hydro sulphat 1M trong nước (5 ml) tiếp theo là dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (5 ml) và sau đó nước muối (5 ml), làm khô (MgSO4) và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn trên cartridge 12 g graceresolv silica, sử dụng gradien etyl axetat 50 đến 100% trong isohexan làm chất rửa giải thu được (R)-tert-butyl 2-(6-(5-clo-2-(((S)-1-hydroxypropan-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat (67 mg, 0,138 mmol, hiệu suất 59,0%). LCMS: [M+H]+ = 465.

Chế phẩm 386: trifloaxetat của axit (R)-2-(6-(5-clo-2-(((S)-1-hydroxypropan-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic.



Xử lý dung dịch được khuấy chứa (R)-tert-butyl 2-(6-(5-clo-2-(((S)-1-hydroxypropan-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat (65 mg, 0,140 mmol) trong diclometan (4 ml) với TFA (4 ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hòa tan phần cặn trong toluen (3x 5 ml) và làm bay hơi thu được axit (R)-2-(6-(5-clo-2-(((S)-1-hydroxypropan-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (91 mg, 0,140 mmol, hiệu suất 100%) ở dạng thủy tinh màu vàng. LCMS: [M+H]+ = 409 .

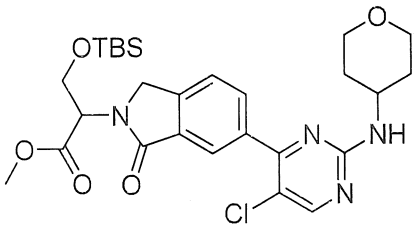
Chế phẩm 387: metyl 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat



Hợp chất nêu tại đề mục có thể thu được bởi quy trình điều chế chế phẩm 95 dưới đây.

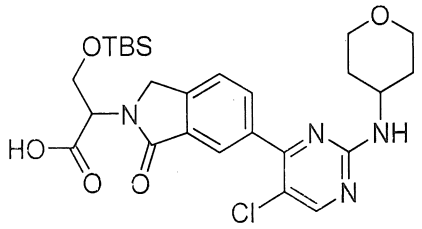
Cách khác, quy trình dưới đây có thể được sử dụng: Khử khí bằng khí nitơ hỗn hợp được khuấy chứa metyl 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-yl)propanoat (1,448 g, 3,05 mmol), 2,4,5-triclopyrimidin (0,511 mL, 4,57 mmol) trong dioxan (8 ml) và natri cacbonat (2M dung dịch chứa nước) (3,1 mL, 6,20 mmol) trong 10 phút, xử lý với $Pd(PPh_3)_4$ (0,176 g, 0,152 mmol) và khuấy ở 80°C trong môi trường khí nitơ trong 3,5 giờ. Để hỗn hợp này nguội, pha loãng bằng nước muối (25 ml) và chiết bằng etyl axetat (3x 25 ml). Rửa các dịch chiết gom lại bằng nước muối (25 ml), (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, EtOAc 0-50% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (862 mg, 51,3%) ở dạng bọt màu kem. LC-MS : [M+H]+ = 496.

Chế phẩm 388: Metyl 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat



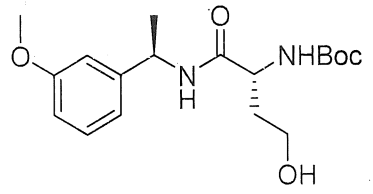
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 102. LC-MS : [M+H]+ = 561.

Chế phẩm 389: axit 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic



Thêm LiOH 1M (249 µl, 0,249 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat (70 mg, 0,125 mmol) trong THF (1,8 mL) : nước (0,6 mL) có tỷ lệ 3:1 và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm EtOAc (5 mL) vào, và tách các lớp này ra. Axit hóa lớp nước bằng HCl 1M (0,5 mL) và chiết bằng EtOAc. Làm khô các dịch chiết hữu cơ gom lại (Na_2SO_4) và cô trong chân không thu được hợp chất thô nêu tại đề mục (52 mg, 50,3%) ở dạng gôm màu vàng LC-MS : [M+H]+ = 547.

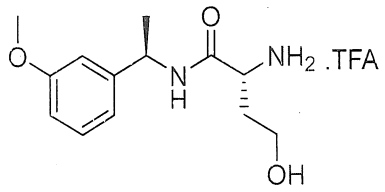
Chế phẩm 390: (tert-butyl ((R)-4-hydroxy-1-(((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)amino)-1-oxobutan-2-yl)carbamat.



Thêm trietylamin (0,260 mL, 1,865 mmol), (R)-1-(3-metoxyphenyl)etanamin (0,150 mL, 1,015 mmol) tiếp theo là PyBOP (0,520 g, 0,999 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit (R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-hydroxybutanoic (0,200 g, 0,912

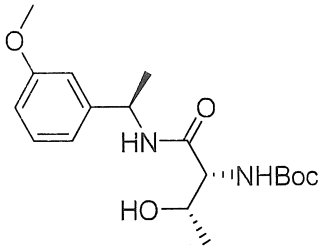
mmol) trong DMF (2,0 mL, 25,8 mmol) và khuấy hỗn hợp này qua đêm, sau đó làm phân bố giữa DCM (20 mL) và nước (20 mL). Tách các lớp này ra và chiết phân đoạn nước này bằng DCM (20 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (3 x 20 mL), lọc qua cartridge tách pha và cô dưới áp suất giảm. Làm khô phần cặn trong tủ sấy chân không qua đêm. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 0 – 100% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,116 g, 0,296 mmol, hiệu suất 32,5%) ở dạng gôm màu vàng nhợt. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,15 (1H, d), 7,21 (1H, t), 6,85 (2H, d), 6,83 – 6,73 (2H, m), 4,87 (1H, t), 4,50 (1H, t), 4,06 – 3,99 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,45 – 3,35 (2H, m), 1,80 – 1,53 (2H, m), 1,39 – 1,33 (12H, m).

Chế phẩm 391: (R)-2-amino-4-hydroxy-N-((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)butanamit trifloaxetat.



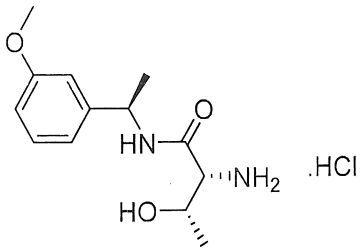
Thêm TFA (0,200 mL, 2,60 mmol) vào huyền phù chứa tert-butyl ((R)-4-hydroxy-1-(((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)amino)-1-oxobutan-2-yl)carbamat (0,110 g, 0,281 mmol) trong DCM (1,0 mL, 15,54 mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và đun đồng sôi với toluen (3 x 20 mL), sau đó làm khô trong tủ sấy chân không trong 5 ngày thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,083 g, 94%) là chất rắn màu trắng. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,95 (s (br), 1H), 8,08 (s (br), 3H), 7,25 (dd, 1H), 6,92 – 6,85 (m, 2H), 6,85 – 6,75 (m, 1H), 4,98 – 4,86 (m, 1H), 3,96-3,76 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,96 – 1,65 (m, 2H), 1,37 (d, 3H) (lưu ý: không quan sát thấy CH proton và pic bị chồng lấn với pic của DMSO hoặc nước).

Chế phẩm 392: tert-butyl ((2R,3S)-3-hydroxy-1-(((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)amino)-1-oxobutan-2-yl)carbamat



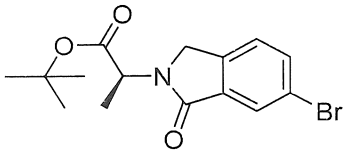
Khuấy dung dịch chứa axit (2R,3S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxybutanoic (500 mg, 2,281 mmol) và (R)-1-(3-metoxyphenyl)etanamin (371 µl, 2,509 mmol) trong DMF (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng, thêm trietylamin (636 µl, 4,56 mmol) và PyBop (1306 mg, 2,509 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phân bố hỗn hợp phản ứng này với DCM (10 mL) và nước (10 mL). Chiết lớp hữu cơ này bằng DCM (2 x 10 mL). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối (2 x 10 mL), lọc qua bộ tách pha kỵ nước và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, MeOH 0-10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (504 mg, 87%) ở dạng gôm không màu. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,15 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,97 – 4,85 (m, 1H), 4,74 (d, 1H), 3,92 – 3,87 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,35 (d, 3H), 1,01 (d, 3H).

Chế phẩm 393: (2R,3S)-2-amino-3-hydroxy-N-((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)butanamit hydroclorua.



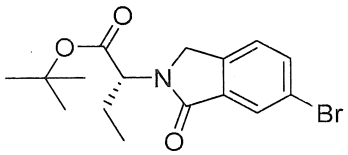
Thêm HCl (1 ml, 4,00 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl ((2R,3S)-3-hydroxy-1-(((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)amino)-1-oxobutan-2-yl)carbamat (504 mg, 1,187 mmol) trong DCM (5 mL), và hỗn hợp thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này dưới áp suất giảm và đun đồng sôi với toluen (10 mL) thu được hợp chất nêu tại đề mục (394mg, 99%). Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 9,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 3H), 7,24 (dd, 1H), 6,98 – 6,84 (m, 2H), 6,81 (ddd, 1H), 5,57 (d, 1H), 5,02 – 4,86 (m, 1H), 3,94 – 3,78 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,63 – 3,55 (m, 1H), 1,39 (d, 3H), 1,05 (d, 3H).

Chế phẩm 394: tert-butyl (S)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat



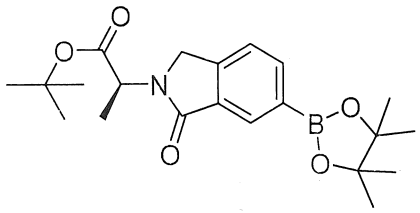
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 73. LCMS: [M-tBu]+ = 284.

Chế phẩm 395: tert-butyl (R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-yl)butanoat



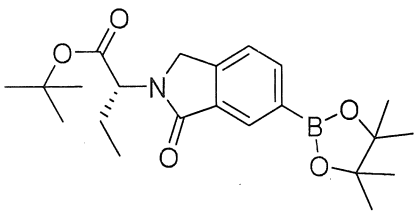
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 73. LCMS: [M-tBu]+ = 298.

Chế phẩm 396: tert-butyl (S)-2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-yl)propanoat



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 89. LCMS: [M-tBu]+ = 332.

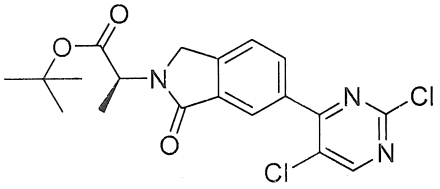
Chế phẩm 397: tert-butyl (R)-2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-yl)butanoat



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 88. 1H NMR (Clorofom-d) δ: 8,37 – 8,31 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H),

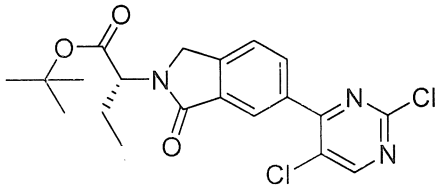
4,91 (dd, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 2,18 – 2,02 (m, 1H), 1,89 – 1,72 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,35 (s, 12H), 0,94 (t, 3H).

Chế phẩm 398: tert-butyl (S)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat.



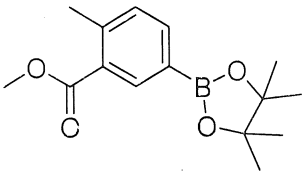
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 90. LCMS: [M-tBu]+ = 352.

Chế phẩm 399: tert-butyl (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)butanoat



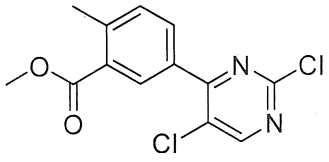
Khử khí bằng khí nitơ dung dịch được khuấy chứa (R)-tert-butyl 2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-yl)butanoat (576 mg, 1,435 mmol), 2,4,5-triclopyrimidin (241 µl, 2,153 mmol), và natri cacbonat (2,0 M trong nước) (1,43 mL, 2,87 mmol) trong dioxan (13 mL) và H_2O (3 mL) trong 10 phút. Thêm $Pd(PPh_3)_4$ (83 mg, 0,072 mmol) vào và khử khí bằng khí nitơ hệ phản ứng này trong 5 phút nữa. Gia nhiệt phản ứng đến 90°C và khuấy qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, làm phân bố hỗn hợp phản ứng này giữa nước (30 ml) và etyl axetat (40ml). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng EtOAc (2 x 20 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (40 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô thu được sản phẩm thô. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, EtOAc 0-100% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (331 mg, 54,6%) ở dạng gôm không màu. LCMS: [M-tBu]+ = 366.

Chế phẩm 400: metyl 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat



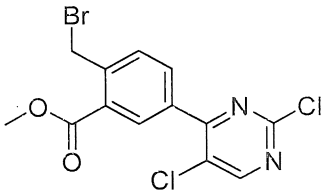
Khử khí (sục nitơ vào) hỗn hợp gồm metyl 5-bromo-2-metylbenzoat (5,0 g, 21,83 mmol), bis(pinacolato)diboron (6,7 g, 26,4 mmol) và kali axetat (4,3 g, 43,8 mmol) trong 1,4-dioxan (50,0 mL, 585 mmol) ở 40°C trong 10 phút. Thêm $PdCl_2(dppf)_2$ (0,800 g, 1,093 mmol) vào và khử khí hỗn hợp này trong 10 phút nữa và sau đó gia nhiệt đến 90 °C. Sau 3,5 giờ làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, lọc qua Xelit, rửa bằng EtOAc. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu tối. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 120 g, 0 – 100% (EtOAc 20% trong các iso-hexan) trong các iso-hexan) thu được hai phân đoạn (2,44 g, 39,7%) và (0,821 g, 12,26%) hợp chất nêu tại đề mục. Cả hai phân đoạn được gom lại cho bước tiếp theo). LCMS: [M+H]+ = 277.

Chế phẩm 401: metyl 5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-metylbenzoat



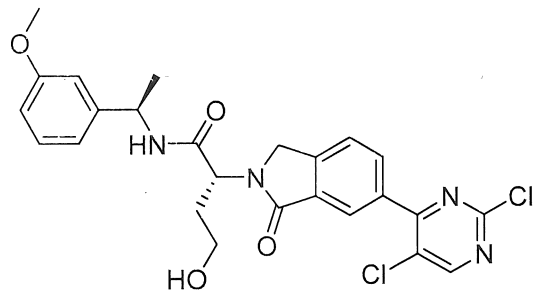
Khử khí (sục nitơ vào) hỗn hợp gồm metyl 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (3,26 g, 10,63 mmol), 2,4,5-triclopyrimidin (1,6 mL, 13,96 mmol) và kali cacbonat (2,94 g, 21,27 mmol) trong 1,4-dioxan (30,0 mL, 351 mmol) và nước (10,0 mL, 555 mmol) ở 40°C trong 10 phút. Thêm $Pd(Ph_3P)_4$ (0,266 g, 0,230 mmol) vào và khử khí hỗn hợp này trong 10 phút nữa và sau đó gia nhiệt đến 90 °C. Sau 5 giờ để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ trong phòng và làm phân bố giữa EtOAc (100 mL) và nước (100 mL). Tách các lớp này ra và chiết phân đoạn nước này bằng EtOAc (100 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (3 x 100 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô này là chất rắn màu vàng nhợt (4,27 g). Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, DCM 10 – 100% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (2,27 g, 70,5%). LCMS: [M+H]+ = 297.

Chế phẩm 402: metyl 2-(bromometyl)-5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)benzoat



Thêm NBS (0,493 g, 2,77 mmol) tiếp theo là benzoyl peroxit (0,038 g, 0,118 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-metylbenzoat (0,698 g, 2,302 mmol) trong clorofom (15,0 mL, 186 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp tạo thành đến nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau 24 giờ để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ trong phòng và thêm iso-hexan (20 mL) vào. Lọc hỗn hợp này và cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô, làm khô sản phẩm này trong tủ sấy chân không trong 3 ngày thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,924 g, 85%) là chất rắn màu vàng. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 9,05 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

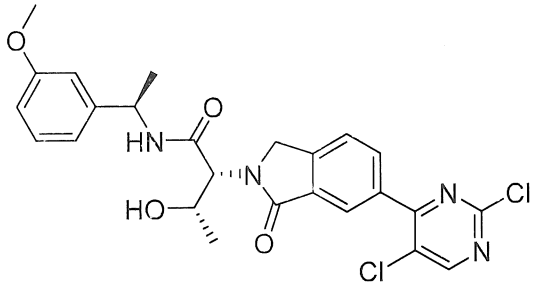
Chế phẩm 403: (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-4-hydroxy-N-((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)butanamit (1432-65).



Gia nhiệt hỗn hợp gồm metyl 2-(bromometyl)-5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)benzoat thô (0,075 g, 0,160 mmol), (R)-2-amino-4-hydroxy-N-((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)butanamit thô (0,080 g, 0,254 mmol) và DIPEA (0,110 mL, 0,630 mmol) trong MeCN (5,0 mL, 96 mmol) đến 80°C qua đêm. Sau 17 giờ để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Phân bố phần cặn giữa EtOAc (30 mL) và NH_4Cl (30 mL). Tách các lớp này ra và rửa phân đoạn hữu cơ bằng NH_4Cl (20 mL), nước (20 mL), $NaHCO_3$ (2 x 20 mL) và nước muối (3 x 20 mL), sau đó làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô này ở dạng gôm màu vàng nhợt (74 mg). Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột

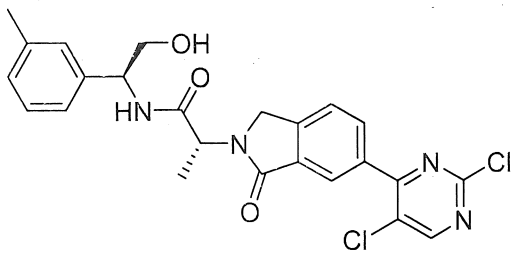
4 g, EtOAc 0 – 100% trong các iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,023 g, 27,1%) ở dạng chất rắn thủy tinh màu trắng. LCMS: [M+H]+ = 515.

Chế phẩm 404: (2R,3S)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-hydroxy-N-((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)butanamit



Thêm DIPEA (0,553 mL, 3,17 mmol) vào hỗn hợp gồm metyl 2-(bromometyl)-5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)benzoat thô (298 mg, 0,791 mmol) và (2R,3S)-2-amino-3-hydroxy-N-((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)butanamit (374 mg, 1,187 mmol) trong MeCN (8 mL, 153 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp tạo thành đến 80°C (nhiệt độ bên ngoài) trong 6 giờ, sau đó qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO2, EtOAc 0-100% trong các iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (2R,3S)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-hydroxy-N-((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)butanamit (326 mg, 0,576 mmol, hiệu suất 72,7%). LCMS: [M+H]+ = 515.

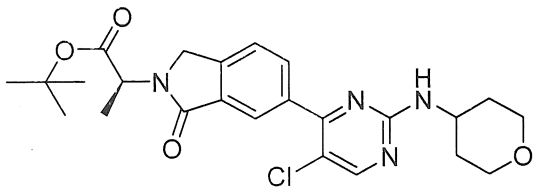
Chế phẩm 405: (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)propanamit



Thêm HATU (404 mg, 1,063 mmol) vào hỗn hợp được khuấy gồm axit (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (260 mg, 0,709 mmol), (S)-2-amino-2-(m-tolyl)etanol hydroclorua (146 mg, 0,780 mmol) và DIPEA (309 µl, 1,772 mmol) trong axetonitril (2 ml) và khuấy hỗn hợp này trong 0,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM (100ml) và dung dịch này rửa bằng HCl 1M (2 x 50 ml). Thu hồi pha hữu cơ, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục (400mg, 93%) ở dạng

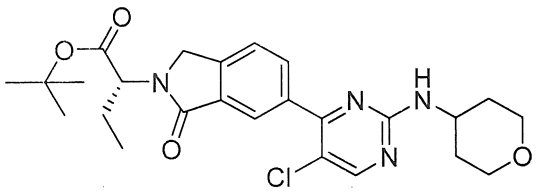
bọt. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LCMS: [M+H]+ = 485.

Chế phẩm 406: tert-butyl (S)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat



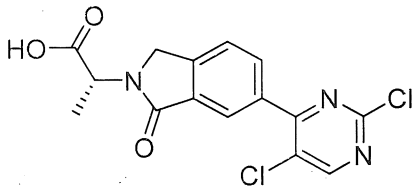
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế 111. LCMS: [M+H]+ = 473.

Chế phẩm 407 tert-butyl (R)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)butanoat



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế 2. LCMS: [M+H]+ = 487.

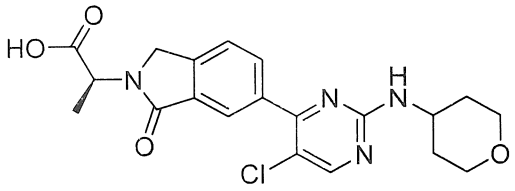
Chế phẩm 408: axit (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic



Thêm TFA (1 mL, 12,98 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (R)-tert-butyl 2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat (304 mg, 0,745 mmol) trong DCM (4 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 40°C trong 1 giờ. Cô dung dịch này trong chân không và đun đồng sôi phần cặn với toluen (3 x 10 mL), nghiền nhỏ với dietyl ete (10 ml), lọc và làm khô thu được hợp chất nêu tại đề mục (260 mg, 0,709 mmol, hiệu

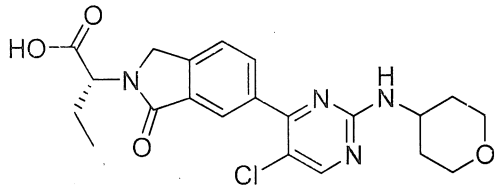
suất 95%) là chất rắn màu trắng. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LCMS: [M+H]+ = 352.

Chế phẩm 409: axit (S)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic



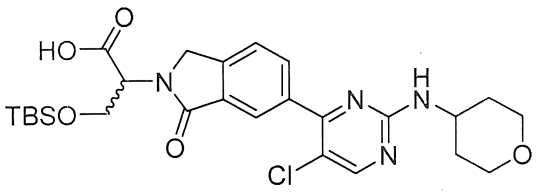
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 408. LCMS: [M+H]+ = 417.

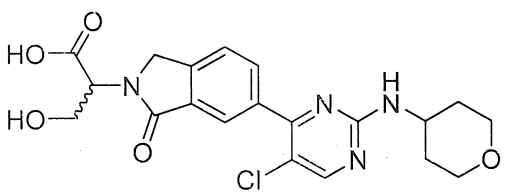
Chế phẩm 410: axit (R)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)butanoic

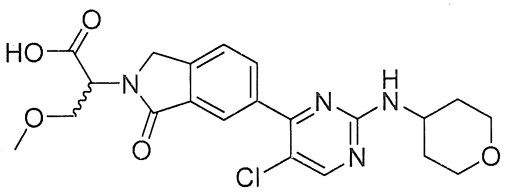


Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 408. LCMS: [M+H]+ = 431.

Chế phẩm 411: axit 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic và hỗn hợp axit 2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-hydroxypropanoic và axit 2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-metoxypropanoic

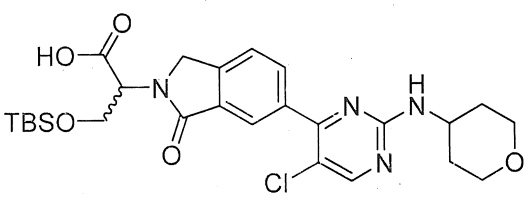


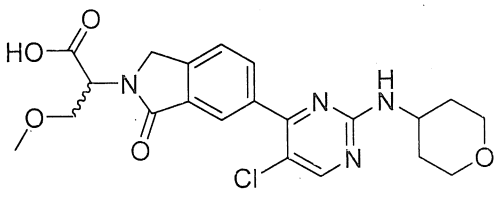




Xử lý dung dịch được khuấy chứa metyl 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat (0,580 g, 1,034 mmol) trong THF (3 ml) với dung dịch chứa lithi hydroxit (0,05 g, 2,088 mmol) trong nước (1 ml) tiếp theo là metanol (1 ml) thu được dung dịch đồng nhất, khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước muối (10 phút) và chiết bằng ete (10 ml). Làm khô các dịch chiết hữu cơ gom lại và cô trong chân không thu được axit 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (116 mg, 14,36%, LCMS: [M+H]+ = 547) là chất rắn màu da cam. Axit hóa lớp nước bằng $KHSO_4$ 1M và chiết bằng etyl axetat (3x 10 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (10 ml), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Hòa tan phần cặn trong TFA (4 ml), khuấy trong 2 phút và làm bay hơi. Tạo huyền phù phần cặn trong toluen (3x 10 ml) và làm bay hơi, sau đó hòa tan trong THF (3 ml), xử lý với dung dịch chứa lithi hydroxit (0,1 g, 4,18 mmol) trong nước (1 ml) tiếp theo là metanol (1 ml) thu được dung dịch đồng nhất, khuấy dung dịch này qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước muối (10 phút), rửa bằng ete (10 ml), axit hóa bằng $KHSO_4$ 1M và chiết bằng etyl axetat (3x 10 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (10 ml), làm khô (Na2SO4) và làm bay hơi thu được hỗn hợp gồm axit 2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-hydroxypropanoic và axit 2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-metoxypropanoic ở dạng bọt màu da cam (555 mg, LCMS: [M+H]+ = 433 và 447).

Chế phẩm 412: Hỗn hợp gồm axit 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic và axit 2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-metoxypropanoic

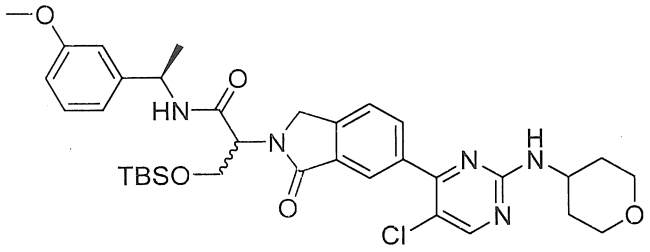




Xử lý dung dịch được khuấy chứa hỗn hợp gồm axit 2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-hydroxypropanoic và axit 2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-metoxypropanoic 548 mg) và imidazol (259 mg, 3,80 mmol) trong DMF (2 ml) với TBDMS-Cl (286 mg, 1,898 mmol) và khuấy qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước muối (20 ml) vào

dung dịch này, axit hóa bằng $KHSO_4$ 1M và chiết bằng etyl axetat (20 ml và 2x 10 ml). Rửa các dịch chiết gom lại bằng nước muối (2x 20 ml), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi thu được hỗn hợp nêu tại đều mục ở dạng dầu màu vàng (629 mg). LCMS: [M+H]+ = 447 và 547.

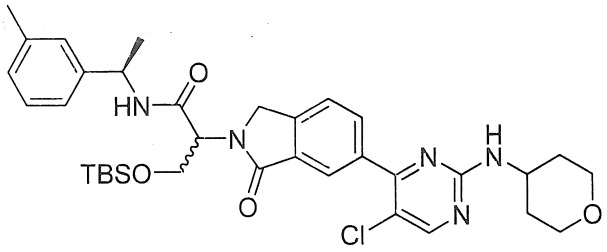
Chế phẩm 413: 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)propanamit (1419-38)



Xử lý dung dịch được khuấy chứa axit 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (629 mg, 1,150 mmol) (hỗn hợp với axit 2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-metoxypropanoic (629 mg)), (R)-1-(3-metoxyphenyl)etanamin (209 mg, 1,382 mmol) và DIPEA (0,8 ml, 4,58 mmol) trong DMF (4 ml) với HATU (481 mg, 1,265 mmol) và khuấy trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat (40 ml), tiếp đó rửa bằng $KHSO_4$ 1N (20 ml), $NaHCO_3$ (20 ml), nước muối (2x 10 ml), sau đó làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 25g, EtOAc 10-100% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (261 mg, 31,7%) ở dạng bọt màu kem. LCMS: [M+H]+ = 680.

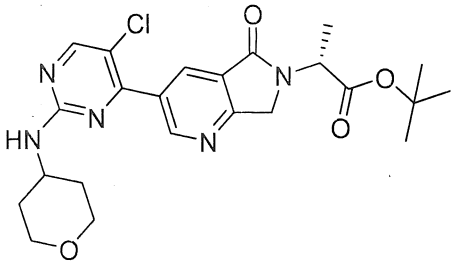
Lưu ý: 2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-metoxy-N-((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)propanamit, được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên thiết bị Waters Xbridge BEH C18 OBD, 130Å, 5 µm, cột 19 mm X 50 mm, sử dụng gradien axetonitril 20 đến 50% trong dung dịch amoni bicacbonat trong nước 10 mM ở tốc độ dòng 28 ml/phút làm chất rửa giải cũng được tách khỏi hỗn hợp phản ứng này.

Chế phẩm 414: 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((R)-1-(m-tolyl)etyl)propanamit



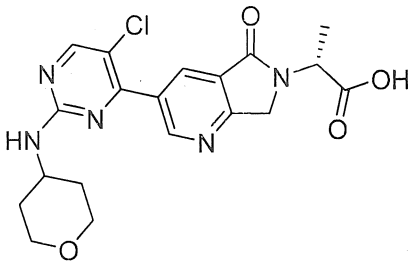
Thêm trietylamin (39,7 µl, 0,285 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (52 mg, 0,095 mmol), (R)-1-phenyletanamin (13,82 mg, 0,114 mmol) và HATU (39,8 mg, 0,105 mmol) trong DMF (0,5 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Thêm nước (5 mL) vào, và lọc kết tủa tạo thành, rửa bằng nước (5 mL). Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 20-100% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (24 mg, 38,4%) ở dạng bột không màu. LCMS: [M+H]+ = 650.

Chế phẩm 415: tert-butyl (R)-2-(3-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-oxo-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)propanoat



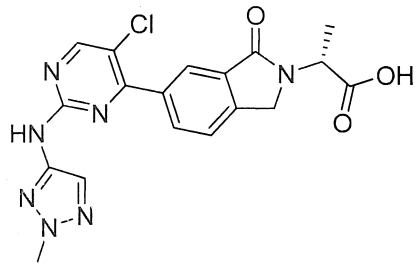
Thêm Oxan-4-amin (0,540 ml, 5,22 mmol) và DIPEA (1,140 ml, 6,53 mmol) vào dung dịch chứa (R)-tert-butyl 2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)propanoat (chế phẩm 367, 1,526 g, 2,61 mmol) trong 1,4-dioxan (13,05 ml, 2,61 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở 90°C trong 24 giờ, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp này trong chân không và hòa tan phần cặn trong EtOAc (100 mL). Tiếp đó rửa dung dịch hữu cơ bằng NH_4Cl (50 mL), $NaHCO_3$ (50 mL) và nước muối, sau đó làm khô ($MgSO_4$), lọc và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, EtOAc 0-100% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (910 mg, 66,2%) ở dạng dầu màu da cam. LCMS: [M+H]+ = 474.

Chế phẩm 416: axit (R)-2-(3-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-oxo-5,7-dihydro-6H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)propanoic



Xử lý dung dịch được khuấy chứa (R)-tert-butyl 2-(3-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)propanoat (chế phẩm 415, 910 mg, 1,920 mmol) trong diclometan (9 mL) với TFA (8 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô dung dịch này trong chân không và loại bỏ TFA còn lại bằng phương pháp đồng bay hơi với toluen (3 x 20 mL). Nghiền nhỏ phần cặn bằng dietyl ete (20 mL) và thu lấy chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng dietyl ete (10 mL) và làm khô dưới điều kiện hút thu được hợp chất nêu tại đề mục (588 mg, 68,9%) là chất rắn màu vàng. Cô dịch lọc trong chân không và sau đó làm bay hơi từ dietyl ete (3 mL) thu được mẻ thứ hai của hợp chất nêu tại đề mục (209 mg, 24,75%) là chất rắn màu vàng. LCMS: [M+H]+ = 418.

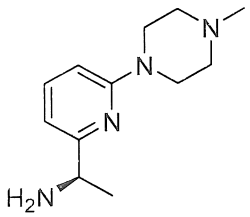
Chế phẩm 417: axit (R)-2-(6-(5-clo-2-((2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic



Xử lý dung dịch chứa axit (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (chế phẩm 349) (2 g, 4,77 mmol) và 2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-amin hydrobromua(0,939 g, 5,25 mmol) trong DMF khan (25 ml) với xezi cacbonat (3,26 g, 10,02 mmol) và tác động âm thanh thể huyền phù này trong 15 phút để tạo thành thể huyền phù mịn. Khử khí thể huyền phù này trong 3 phút bằng cách cho dòng khí nitơ đi qua hỗn hợp này. Thêm t-BuBrettPhos Allyl (Pd-175) (0,186 g, 0,239 mmol) vào và khuấy thể huyền phù này ở 70°C trong 1 giờ. Thêm Dietyl ete (70 ml) vào hỗn hợp phản ứng đã nguội và thu lấy chất rắn tạo thành bằng cách lọc. Bỏ dịch lọc và hòa tan chất rắn trong nước (100 ml). Xử lý dung dịch này với HCl 1M cho đến độ pH 1 và chiết hỗn hợp

này bằng 2-metyl THF (2 x 150 ml). Làm khô dịch chiết hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, 2-metyl THF 40-80% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,6 g, 72,1%) là chất rắn màu vàng. LCMS: $[M+H]^+ = 414$.

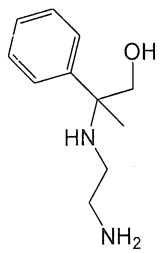
Chế phẩm 418: (1R)-1-[6-(4-Metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etan-1-amin



Gia nhiệt dung dịch chứa (1R)-1-(6-flopyridin-2-yl)etan-1-amin hydroclorua (1,0 g, 5,6 mmol) trong N-metyl-piperazin (6,0 mL, 54 mmol) ở 100°C trong 16 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng, thêm Na_2CO_3 1M (30 mL) vào và chiết sản phẩm này bằng $CHCl_3$/2-propanol (9:1, 2x30 mL). Làm khô các pha hữu cơ gom lại, lọc và cô đến khi khô thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng dầu màu nâu (1,23 g, 99%). MS: $[M+H]^+$=221. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7,46 (1H, dd), 6,71-6,56 (2H, m), 3,79 (1H, q), 3,46 (4H, t), 2,39 (4H, t), 2,21 (3H, s), 1,79 (2H, s), 1,24 (3H, d).

Chế phẩm 419: 6-(2,5-Diclopyrimidin-4-yl)-2-{2-[(1-hydroxy-2-phenylpropan-2-yl)amino]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

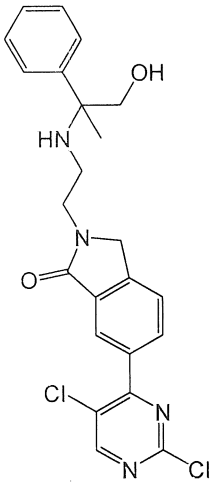
A. 2-[(2-Aminoetyl)amino]-2-phenylpropan-1-ol



Thêm tert-butyl n-(2-oxoetyl)carbamat (134 mg, 0,76 mmol) và sau đó natri triaxetoxyborohydrit (217 mg, 0,99 mmol), ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ vào 2-amino-2-phenylpropan-1-ol (100 mg, 0,66 mmol) trong $CHCl_3$ (2,2 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ. Dập tắt phản ứng bằng $NaHCO_3$ (dung dịch trong nước bão hòa) và chiết sản phẩm này bằng $CHCl_3$ (x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước, nước muối và làm khô trên $MgSO_4$. Lọc sản phẩm này và làm bay hơi đến khi khô. Tinh chế sản phẩm bằng thiết bị Biotage (EtOAc 0-100% trong petrol). Thêm HCl trong

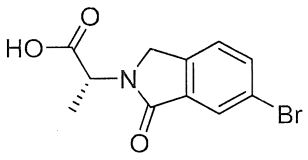
EtOAc (bão hòa) vào phần cặn. Khuấy hỗn hợp rửa lại trong 2 giờ và làm bay hơi đến khi khô, và làm bay hơi lại từ MeOH thu được bọt màu nâu nhạt (81 mg, 42%). ^{1}H NMR (Me-d3-OD): 7,66 (2H, d), 7,59-7,44 (3H, m), 4,17 (1H, d), 3,88 (1H, d), 3,31 (2H, d), 3,20-3,02 (2H, m), 1,84 (3H, s). LC-MS: $[M+H]^+ = 195$.

B. 6-(2,5-Diclopyrimidin-4-yl)-2-{2-[(1-hydroxy-2-phenylpropan-2-yl)amino]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Khuấy metyl 2-(bromometyl)-5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)benzoat (chế phẩm 180) (52 mg, 0,14 mmol) và 2-[(2-aminoetyl)amino]-2-phenylpropan-1-ol (38 mg, 0,17 mmol) và DIPEA (53 µL, 0,31 mmol) trong THF (0,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Cô mẫu này và tinh chế bằng HPLC điều chế thu được sản phẩm này ở dạng dầu không màu (10 mg, 16%). ^{1}H NMR (Me-d3-OD): 8,86 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,16 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,41-7,37 (2H, m), 7,23-7,17 (3H, m), 4,63 (1H, d), 4,58-4,50 (1H, m), 3,83-3,72 (2H, m), 3,68-3,59 (2H, m), 2,89-2,79 (1H, m), 2,72-2,62 (1H, m), 1,52 (3H, s). LC-MS: $[M+H]^+ = 457$.

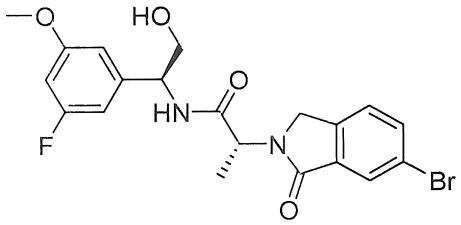
Chế phẩm 420: axit (R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic



Xử lý dung dịch được khuấy chứa (R)-tert-butyl 2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat (61,7 mmol) trong DCM (100 mL) với TFA (75 mL, 973 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp này và làm bay hơi phần cặn với toluen (3x100 mL), sau đó nghiền nhỏ với dietyl ete, lọc và làm khô trong chân không ở 50°C

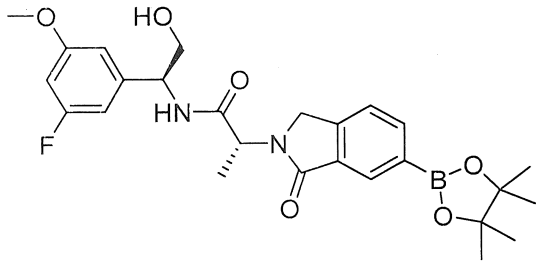
qua đêm thu được hợp chất nêu tại đề mục (16,22 g, 92%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS: $[M+H]^+ = 284$.

Chế phẩm 421: (R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)propanamit



Xử lý dung dịch được khuấy chứa axit (S)-2-amino-2-(3-flo-5-metoxyphenyl)etanol hydroclorua (1,716 g, 7,74 mmol), (R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (2 g, 7,04 mmol) và trietylamin (3,92 ml, 28,2 mmol) trong DMF (10 ml) với TBTU (2,373 g, 7,39 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Thêm dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa (100 mL) vào và lọc kết tủa tạo thành, rửa bằng nước, sau đó làm khô trong tủ sấy chân không ở 40°C qua đêm thu được chất rắn màu nâu nhạt (2,94 g). Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, (NH_3 1% MeOH) 0 - 10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (2,6 g, 80%) ở dạng bọt không màu dạng kem. LCMS: $[M+H]^+ = 451$.

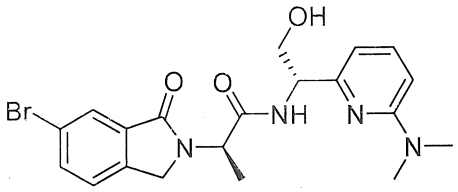
Chế phẩm 422: (R)-N-((S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)-2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-yl)propanamit



Hỗn hợp gồm (R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)propanamit (2,6 g, 5,76 mmol), bis(pinacolato)diboron (2,195 g, 8,64 mmol), kali axetat (1,696 g, 17,28 mmol) và XPhos G3 (0,244 g, 0,288 mmol) được tạo chân không và làm đầy lại bằng khí nitơ (x 3). Thêm 1,4-dioxan (11,52 ml, 5,76 mmol) vào và tạo chân không hệ này và làm đầy lại bằng khí nitơ (x 3). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 90°C và khuấy trong 1,5 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội, pha loãng bằng EtOAc (50 mL), sau đó lọc qua đệm Xelit, rửa bằng EtOAc (100 mL). Cô

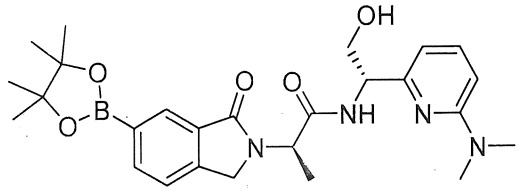
hỗn hợp này thu được sản phẩm thô ở dạng gôm màu nâu sẫm. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, MeOH 0 - 10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,52 g, 47,5%) là chất rắn màu trắng. LCMS: $[M+H]^+ = 499$.

Chế phẩm 423: (R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(6-(dimetylamino)pyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl)propanamit



Thêm TBTU (0,831 g, 2,59 mmol) vào hỗn hợp gồm (S)-2-amino-2-(6-(dimetylamino)pyridin-2-yl)etanol (0,491 g, 2,71 mmol), axit (R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (0,7 g, 2,464 mmol) và trietylamin (1,374 ml, 9,86 mmol) trong DMF (12,32 ml, 2,464 mmol) và khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nước (100 mL) vào và lọc kết tủa tạo thành, rửa bằng nước, làm khô dưới áp suất giảm, sau đó trong tủ sấy chân không qua đêm. Nghiền nhỏ sản phẩm thô này với Et_2O, lọc và làm khô thu được hợp chất nêu tại đề mục (844 mg, 75%) ở dạng chất rắn màu nâu nhợt. LCMS: $[M+H]^+ = 447$.

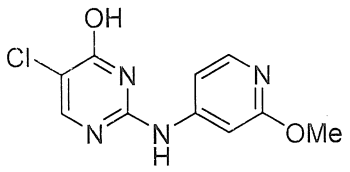
Chế phẩm 424: (R)-N-((S)-1-(6-(dimetylamino)pyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl)-2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-yl)propanamit



Hỗn hợp gồm (R)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(6-(dimetylamino)pyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl)propanamit (0,800 g, 1,788 mmol), bis(pinacolato)diboron (0,681 g, 2,68 mmol), kali axetat (0,527 g, 5,37 mmol) và XPhos Pd G3 (0,076 g, 0,089 mmol) được tạo chân không và làm đầy lại bằng khí nitơ (x 3). Thêm 1,4-dioxan (3,58 ml, 1,788 mmol) vào và tạo chân không hệ này và làm đầy lại bằng khí nitơ (x 3). Gia nhiệt hỗn hợp này đến 90°C và khuấy trong 1,5 giờ, sau đó để yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (50 mL), lọc qua Xelit rửa bằng EtOAc (100 mL). Cô dịch lọc thu được gôm nàu nâu đậm. Nghiền

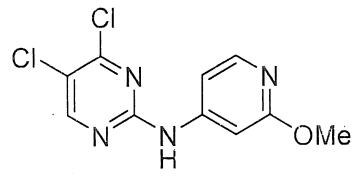
nhỏ sản phẩm thô này với diisopropyl ete (50 mL), tác động bằng âm thanh và khuấy thu được chất rắn màu nâu nhạt, thu lấy chất rắn này bằng cách lọc và làm khô trong tủ sấy chân không ở 40°C thu được hợp chất nêu tại đề mục (763 mg, 82%). LCMS: $[M+H]^+$ = 495.

Chế phẩm 425: 5-clo-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)pyrimidin-4-ol



Thêm Cs_2CO_3 (1,775 g, 5,45 mmol) vào dung dịch chứa 2,5-diclopyrimidin-4-ol (0,428 g, 2,59 mmol) và 2-metoxypyridin-4-amin (0,354 g, 2,85 mmol) trong DMF (8 mL, 103 mmol). Khử khí hỗn hợp này (3 x với nitơ) sau đó thêm [Pd(allyl)tBuBrettPhos)]OTf (Pd-175) (0,071 g, 0,091 mmol) vào. Tiếp tục khử khí phản ứng này sau đó đặt hệ phản ứng trong môi trường khí nitơ và gia nhiệt đến 90°C trong 3 giờ. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng và thêm Et_2O (30 mL) vào. Thu lấy chất rắn màu nâu vàng tạo thành bằng cách lọc và rửa bằng Et_2O (15 mL). Cô dịch lọc trong chân không sau đó gom lại với chất rắn này và tạo huyền phù trong DCM (20 mL). Thêm HCl 4M trong dioxan (4,5 mL) vào trong khi khuấy sau đó khuấy hỗn hợp này trước khi thu lấy chất rắn màu nâu nhợt bằng cách lọc trong chân không. Rửa chất rắn này bằng DCM (15 mL) sau đó làm khô trong không khí thu được hợp chất thô nêu tại đề mục (2,48 g). Sản phẩm này, chứa hỗn hợp gồm các muối xezi, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LCMS: $[M+H]^+$ = 253.

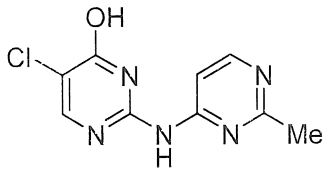
Chế phẩm 426: 4,5-diclo-N-(2-metoxypyridin-4-yl)pyrimidin-2-amin



Thêm $POCl_3$ (0,966 ml, 10,36 mmol) vào thể huyền phù được khuấy chứa 5-clo-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)pyrimidin-4-ol (654 mg, 2,59 mmol) trong toluen (10 ml, 94 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp này đến 90°C trong 2,5 giờ. Thêm 0,75 mL $POCl_3$ bổ sung vào sau đó tiếp tục khuấy ở 90°C trong 4 giờ. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó thêm 0,5 mL $POCl_3$ bổ sung vào và gia nhiệt ở 90°C liên tục trong 3

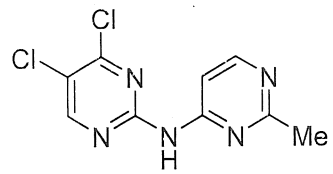
giờ. Thêm phần $POCl_3$ bổ sung (0,5 mL) vào và tiếp tục gia nhiệt ở 90°C trong 3 giờ. Cô hỗn hợp này trong chân không và đun đồng sôi phần cặn với toluen (3 x 5 mL) sau đó tạo huyền phù trong nước (45 mL) và bazơ hóa đến độ pH = 14 bằng NaOH 2M (trong nước). Thu lấy chất rắn màu vàng bằng cách lọc sau đó rửa bằng nước (20 mL), làm khô trong không khí qua đêm sau đó trong bình hút ẩm thu được hợp chất nêu tại đề mục (277 mg, 33%). Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa. LCMS: $[M+H]^+ = 271$.

Chế phẩm 427: 5-clo-2-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)pyrimidin-4-ol



Thêm Cs_2CO_3 (27,0 g, 83 mmol) vào dung dịch chứa 2,5-diclopyrimidin-4-ol (6,5 g, 39,4 mmol) và 2-metylpyrimidin-4-amin (4,51 g, 41,4 mmol) trong DMF (100 mL, 1291 mmol). Khử khí hỗn hợp này (3 x với nitơ) sau đó thêm [Pd(allyl)tBuBrettPhos)]OTf (Pd-175) (0,646 g, 0,827 mmol) vào. Tiếp tục khử khí phản ứng này sau đó đặt hệ phản ứng trong môi trường khí nitơ và gia nhiệt đến 95°C trong 3 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm Et_2O (300 mL) vào và thu lấy chất rắn màu vàng nhợt tạo thành bằng cách lọc và rửa bằng Et_2O (150 mL). Tạo huyền phù chất rắn trong DCM (100 mL) và thêm từng phần HCl 4M trong dioxan (60 mL) vào (pH = 1). Thu lấy chất rắn màu vàng nhợt bằng cách lọc và rửa bằng DCM (50 mL) sau đó làm khô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (38,66 g). Sản phẩm này, chứa hỗn hợp gồm xezi các muối, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. LCMS: $[M+H]^+ = 238$.

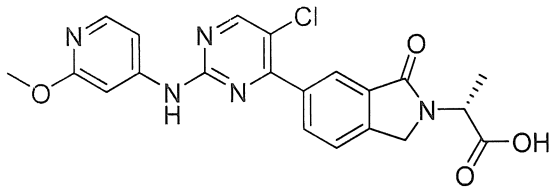
Chế phẩm 428: 4,5-diclo-N-(2-metylpyrimidin-4-yl)pyrimidin-2-amin



Thêm $POCl_3$ (14,69 mL, 158 mmol) vào thể huyền phù được khuấy chứa 5-clo-2-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)pyrimidin-4-ol (9,36 g, 39,4 mmol) trong toluen (150 mL, 1408 mmol). Gia nhiệt phản ứng đến 90°C trong 130 phút sau đó loại bỏ các dung

môi trong chân không. Đun đồng sôi phần cặn này với toluen (3 x 75 mL) sau đó tạo huyền phù trong nước (300 mL). Bazơ hóa thể huyền phù được khuấy này đến độ pH = 14 với NaOH 2M (trong nước, 100 mL) sau đó pha loãng bằng nước (100 mL). Thu lấy chất rắn màu vàng nhợt tạo thành bằng cách lọc trong chân không sau đó rửa bằng nước (100 mL sau đó 50 mL). Chuyển chất rắn này vào bình cầu bằng cách sử dụng MeCN (100 mL) và toluen (75 mL) sau đó cô trong chân không. Sau đó đun đồng sôi chất rắn màu vàng với toluen (2 x 75 mL) thu được hợp chất nêu tại đề mục (7,7 g, 73%). LCMS: $[M+H]^+ = 256$.

Chế phẩm 429: axit (R)-2-(6-(5-clo-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic

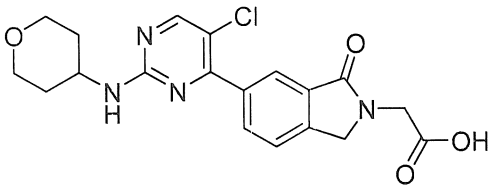


Nạp axit (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (4,85 g, 13,50 mmol), 2-metoxypyridin-4-amin (2,51 g, 20,25 mmol), xezi cacbonat (9,24 g, 28,4 mmol), và Xantphos (0,391 g, 0,675 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 250 mL. Tạo chân không hệ phản ứng này và làm đầy lại bằng khí nitơ (x 3) và thêm DMF (90 ml, 13,50 mmol) vào. Tạo chân không hỗn hợp này một lần nữa và làm đầy lại bằng khí nitơ (x 3) sau đó gia nhiệt đến 75°C và khuấy trong 15 phút, trước khi thêm một phần duy nhất paladi(II) axetat (0,152 g, 0,675 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 75°C trong 110 phút, sau đó làm nguội bằng bể nước đá và rót vào Et_2O (400 mL). Thu hồi kết tủa tạo thành bằng cách lọc và rửa tiếp bằng các phần Et_2O (2 x 100 mL) sau đó làm khô thu được vật liệu thô ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. Hòa tan sản phẩm thô này trong DCM chứa AcOH 5% trong MeOH, hấp phụ trong silica và tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 3-10% ((AcOH trong MeOH 10%/DCM) 5%) trong DCM) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu kem. Nghiền nhỏ chất rắn này với Et_2O, lọc và rửa tiếp bằng các phần Et_2O (3 x 50 mL). Sau đó thu lấy chất rắn và đun đồng sôi với toluen (3 x 40 mL). Nghiền tiếp với Et_2O thu được hợp chất nêu tại đề mục (4,744 g, 79%) là chất rắn màu trắng. LCMS: $[M+H]^+ = 440$.

Các ví dụ

Các hợp chất có công thức (1)

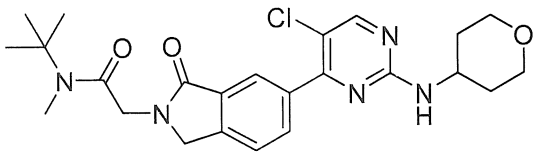
Ví dụ 1: axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic



Phương pháp A: Thêm TFA (75 mL, 954 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa *tert*-Butyl 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl) axetat (chế phẩm 4) (8,9 g, 19,39 mmol) trong DCM (150 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô hỗn hợp này trong chân không và đun đồng sôi phần cặn với toluen (3 x 150 mL) sau đó nghiền nhỏ với dietyl ete. Lọc kết tủa tạo thành và làm khô thu được hợp chất nêu tại đề mục (7,49 g, 18,41 mmol, 95%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,35 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,06 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 4,70 (2H, s), 4,32 (2H, s), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,55 (2H, td), 2,05-1,98 (2H, m), 1,70-1,57 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+ = 403$.

Phương pháp B: Hòa tan *tert*-Butyl 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat (chế phẩm 4) (1,2 g) trong EtOAc bão hòa trong HCl (5 mL) được đậy kín bằng nút và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Etyl este có mặt nhờ phản ứng este hóa đồng phân trans, cũng như sản phẩm mong muốn. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng trong chân không và cho hấp thụ trong THF/MeOH/nước (5:1:1, 2 mL) và thêm NaOH (1 M, 0,5 ml) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, pha loãng bằng nước, và điều chỉnh độ pH đến ~pH 4-5 bằng axit xitric (5%, trong nước). Chiết hỗn hợp này bằng $CHCl_3$:IPA (3:1, x3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên MgSO, lọc và cô trong chân không thu được sản phẩm này được sử dụng ở dạng thô cho các phản ứng tiếp theo. Tinh chế một phần (~60 mg) bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục (16 mg, 25%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,35 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,06 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 4,70 (2H, s), 4,32 (2H, s), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,55 (2H, dt), 2,05-1,98 (2H, m), 1,70-1,57 (2H, m).

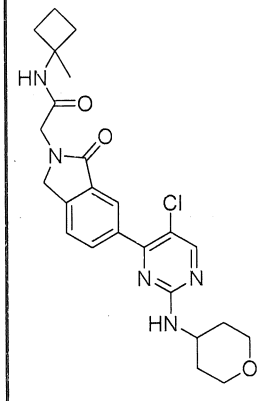
Ví dụ 2: N-tert-butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit

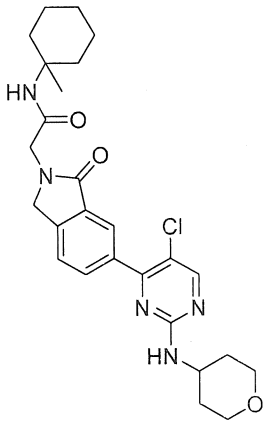
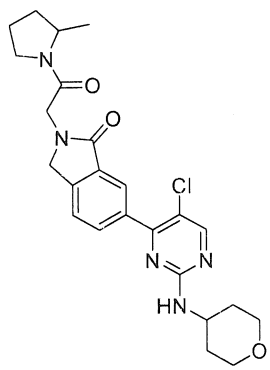
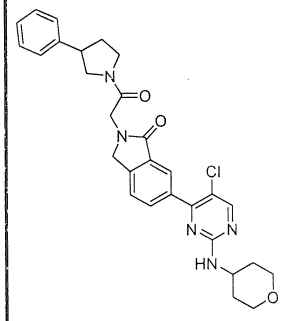


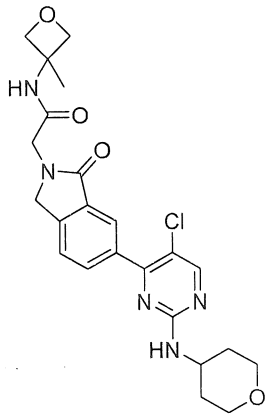
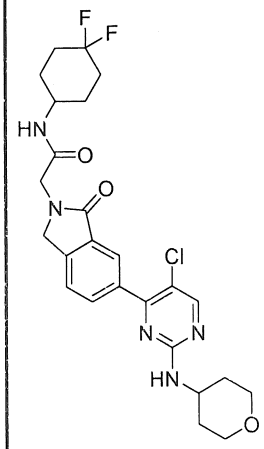
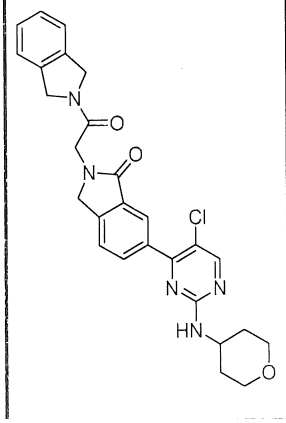
Thêm trietylamin (0,071 mL, 0,51 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 70 mg, 0,17 mmol), N-tert-butyl-metylamin (0,021 mL, 0,17 mmol) và HATU (71 mg, 0,19 mmol) trong DCM (2,7 mL) và DMF (0,3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước (10 mL) và chiết bằng etyl axetat (3x10 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (3x20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, metanol 0-5% trong EtOAc) thu được hợp chất nêu tại đề mục (46 mg, 56%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,03-8,02 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 4,53 (2H, s), 4,39 (2H, s), 3,96-3,85 (3H, m), 3,40-3,34 (2H, m), 2,92 (3H, s), 1,84 (2H, br. d), 1,57-1,47 (2H, m), 1,35 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+ = 472$.

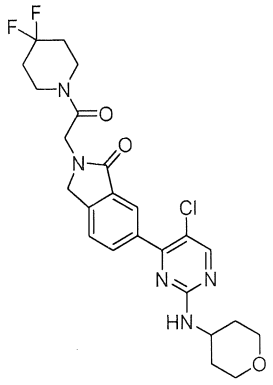
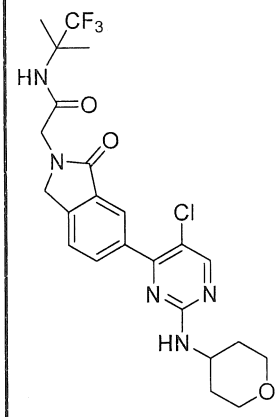
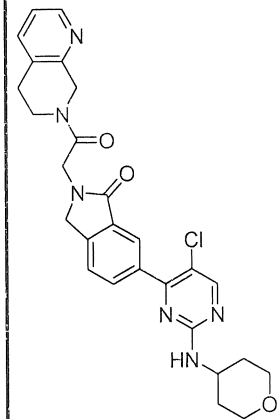
Các ví dụ 3-88

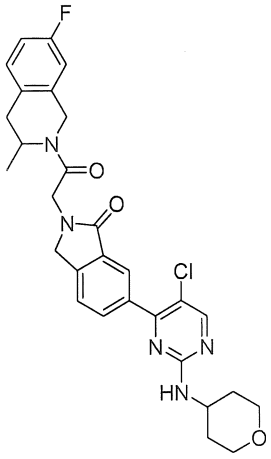
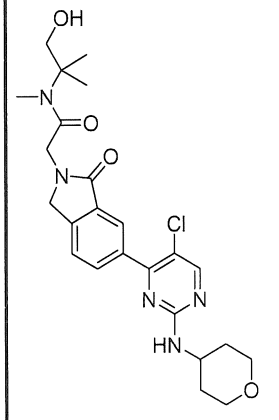
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 2, từ axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) và amin tương ứng:

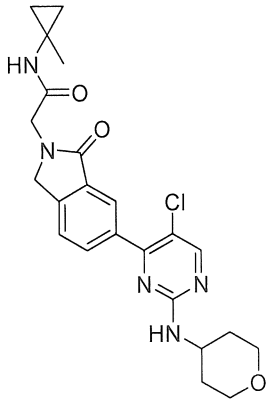
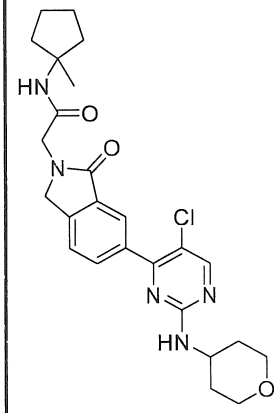
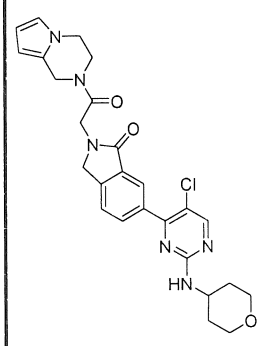
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
3		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-metylxyclobutyl)axetamit	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,03-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,63 (1H, br. s), 4,59 (2H, s), 4,14 (2H, s), 3,98-3,84 (3H, m), 3,41-3,35 (2H, m),	470

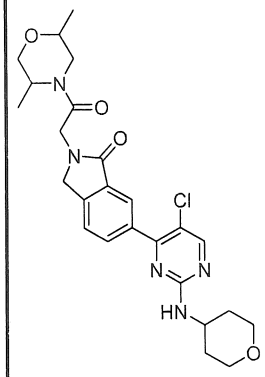
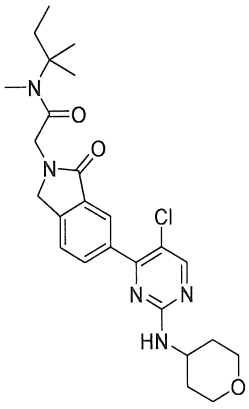
			2,31-2,23 (2H, m), 1,92-1,72 (6H, m), 1,58-1,48 (2H, m), 1,38 (3H, s).	
4		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-metylxyclohexyl)axetamit	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,02-8,01 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 7,50 (1H, s), 4,58 (2H, s), 4,18 (2H, s), 3,97-3,85 (3H, m), 3,41-3,34 (2H, m), 2,03-2,00 (2H, m), 1,86-1,83 (2H, m), 1,57-1,37 (7H, m), 1,31-1,20 (6H, m).	498
5		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2-metylpyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6, VT T=373 K) 8,40 (1H, s), 8,10-8,07 (1H, m), 8,01 (1H, dd), 7,74-7,70 (1H, m), 7,13 (1H, d), 4,63 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,12 (1H, s), 4,05-3,94 (1H, m), 3,89 (2H, dt), 3,58-3,37 (4H, m), 1,99 (2H, s), 1,91 (3H, d), 1,68-1,50 (3H, m), 1,21 (3H, s).	470
6		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(3-phenylpyrolidin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,46 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,99 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 7,37-7,32 (4H, m), 7,29-7,25 (1H, m), 4,61 (2H, d), 4,46 (2H,	532

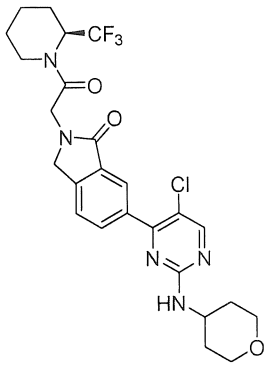
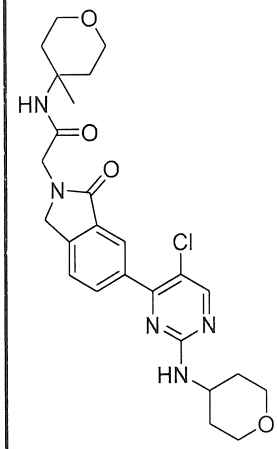
			dd), 3,77-4,04 (4H, m), 3,64 (1H, m), 3,49 (1H, m), 3,38 (3H, m), 3,24 (1H, m), 2,21-2,40 (1H, m), 1,92-2,13 (1H, m), 1,84-1,87 (2H, m), 1,53 (2H, ddd).	
7		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(3-metyloxetan-3-yl)axetamit	(DMSO-d6) 8,60 (s, 1H), 8,44 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,60 (1H, br. s), 4,61-4,59 (4H, m), 4,29 (2H, d), 4,19 (2H, s), 3,94-3,85 (3H, m), 3,40-3,37 (2H, m), 1,85 (2H, d), 1,57-1,47 (5H, m).	472
8		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)axetamit	(DMSO-d6) 8,44 (1H, s), 8,12 (1H, d), 8,02 (1H, s), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,60 (1H, br. s), 4,58 (2H, s), 4,19 (2H, s), 3,92-3,80 (4H, m), 3,17 (1H, d), 1,99-1,79 (9H, m), 1,57-1,47 (4H, m).	520
9		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,06-8,04 (1H, br. m), 7,99 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 7,40-7,37 (2H, m), 7,35-7,32 (2H, m), 4,97 (2H, s),	504

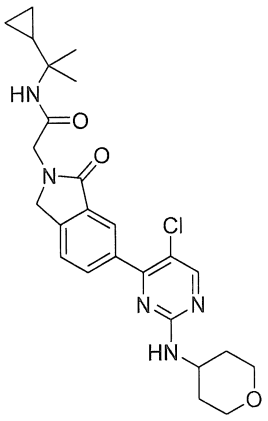
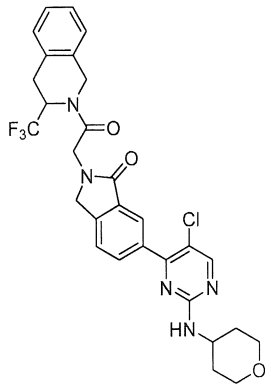
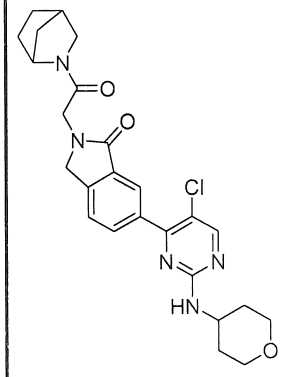
			4,70 (2H, s), 4,62 (2H, s), 4,54 (2H, s), 3,97-3,90 (1H, m), 3,90-3,83 (2H, m), 3,38 (2H, t), 1,89-1,81 (2H, m), 1,58-1,48 (2H, m).	
10		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,61 (1H, br. s), 4,57 (2H, s), 4,55 (2H, s), 3,95-3,86 (3H, m), 3,63-3,58 (4H, m), 3,38-3,35 (2H, m), 2,16-1,84 (6H, m), 1,58-1,48 (2H, m).	506
11		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)axetamit	(DMSO-d6) 8,44 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,02 (1H, t), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H, s), 4,58 (2H, s), 4,24 (2H, s), 3,98-3,81 (3H, m), 3,42-3,33 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,57-1,47 (8H, m).	512
12		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphtyridin-7-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,48-8,37 (2H, m), 8,06-8,02 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,64 (2H, d), 7,30-7,20 (1H, m), 4,79 (1H, s), 4,68-4,55 (5H, m), 3,98-3,79 (4H, m),	519

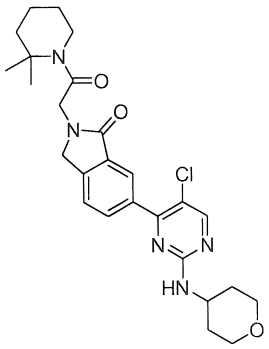
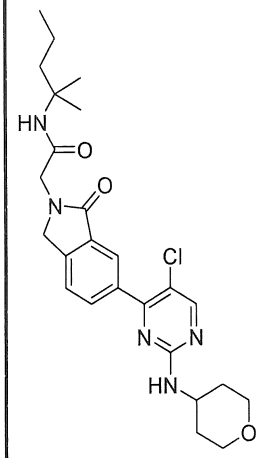
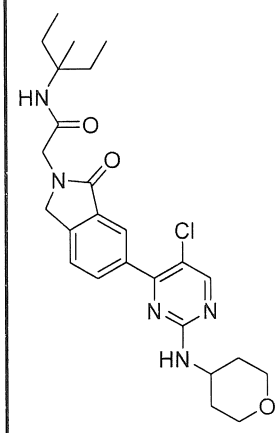
			3,76 (1H, t), 3,39 (2H, d), 2,97 (1H, t), 2,83 (1H, t), 1,85 (2H, d), 1,53 (2H, qd).	
13		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(7-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6, 353 K) 8,41 (1H, s), 8,09-8,06 (1H, m), 8,00 (1H, dd), 7,73 (1H, dd), 7,28-7,20 (2H, m), 7,08 (1H, dd), 7,02 (1H, td), 4,91 (1H, d), 4,75-4,27 (6H, m), 3,96 (1H, ddt), 3,88 (2H, dt), 3,41 (2H, td), 2,69 (1H, d), 1,89 (2H, dd), 1,66-1,51 (2H, m), 1,10 (3H, d).	550
14		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-N-metylaxetamit	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 4,77 (1H, t), 4,54 (2H, s), 4,40 (2H, s), 3,94-3,86 (3H, m), 3,56 (2H, d), 3,40-3,35 (2H, m), 2,96 (3H, s), 1,86-1,83 (2H, m), 1,57-1,47 (2H, m), 1,29 (6H, s).	488

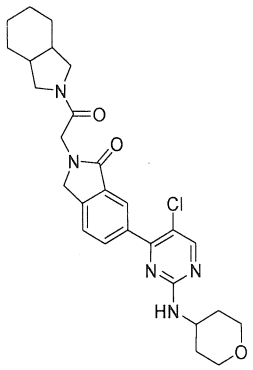
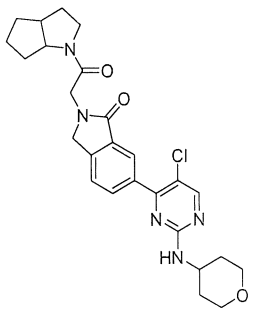
15		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-metylxyclopropyl)axetamit	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,02-8,01 (1H, br. m), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 4,56 (2H, s), 4,09 (2H, s), 3,98-3,82 (3H, m), 3,37-3,40 (2H, m), 1,88-1,80 (2H, m), 1,57-1,47 (2H, m), 1,27 (3H, s), 0,64-0,61 (2H, m), 0,54-0,51 (2H, m).	456
16		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-metylxyclopentyl)axetamit	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,02-8,01 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,63 (1H, br. s), 4,58 (2H, s), 4,14 (2H, s), 3,97-3,85 (3H, m), 3,37 (2H, t), 2,00-1,92 (2H, m), 1,87-1,81 (2H, br. m), 1,70-1,46 (8H, m), 1,32 (3H, s).	484
17		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-oxo-2-{1H,2H,3H,4H-pyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl}etyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,46 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,99 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,63 (1H, br. s), 6,72 (1H, m), 6,03 (1H, dt), 5,87 (1H, m), 4,80 (1H, s), 4,58-4,62 (5H, m), 4,10 (1H, m), 3,82-3,99 (6H, m), 3,34-3,41 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,53 (2H, ddd).	507

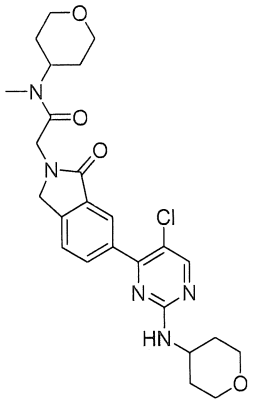
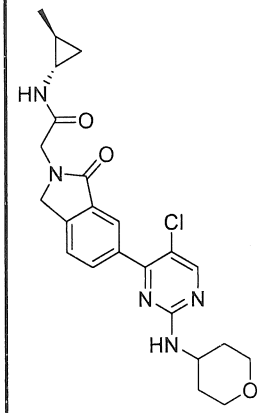
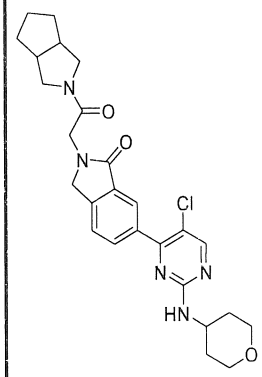
18		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2,5-dimetylmorpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6, 373 K) 8,41 (1H, s), 8,08 (1H, d), 8,01 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,27 (1H, d), 4,60 (2H, d), 4,49 (1H, d), 4,43 (1H, d), 4,18 (0,68H, m), 3,86-3,99 (5H, m), 3,61-3,69 (2H, m), 3,35-3,48 (4H, m), 1,89 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,15-1,28 (8H, m) (tổng số hydro bổ sung đếm được do sự có mặt của các chất đồng phân hình học và các chất đồng phân lập thể).	500
19		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl-N-(2-metylbutan-2-yl)axetamit	(DMSO-d6) 8,46 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,97 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,63 (1H, br. s), 4,54 (2H, s), 4,43 (2H, s), 3,93 (1H, m), 3,87 (2H, m), 3,37-3,41 (2H, m), 2,93 (3H, s), 1,80-1,86 (4H, m), 1,53 (2H, ddd), 1,31 (6H, s), 0,76 (3H, t),	486

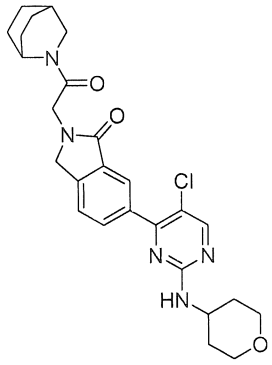
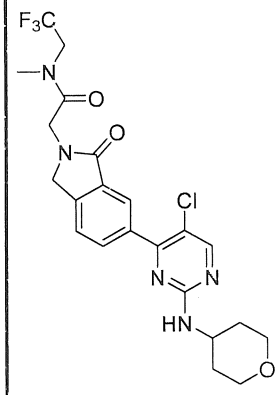
20		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-oxo-2-[(2S)-2-(triflometyl) piperidin-1-yl]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,62 (1H, s), 5,20-5,08 (0,75H, m, chất đồng phân hình học chính), 4,98-4,84 (0,25H, m, chất đồng phân hình học phụ), 4,77-4,32 (4H, m), 3,98-3,82 (4H, m), 3,42-3,34 (2H, m), 3,16 (0,75H, t, chất đồng phân hình học chính), 2,66 (0,25H, t, chất đồng phân hình học phụ), 2,04-1,43 (10H, m).	538
21		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(4-metyloxan-4-yl)axetamit	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, br. s), 7,98 (1H, dd), 7,75 (2H, m), 7,63 (1H, br. s), 4,60 (2H, s), 4,22 (2H, s), 3,83-3,98 (3H, m), 3,51-3,62 (4H, m), 3,35-3,41 (2H, m), 2,01-2,04 (2H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 1,45-1,58 (4H, m), 1,31 (3H, s).	500

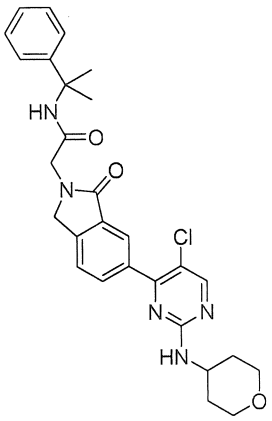
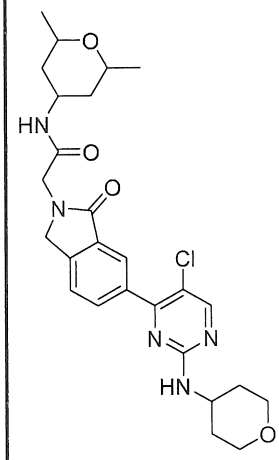
22		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-xyclopropylpropan-2-yl)axetamit	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, dd), 7,67 (1H, s), 7,61 (1H, br. s), 4,59 (2H, s), 4,17 (2H, s), 3,99-3,79 (3H, m), 3,44-3,34 (2H, m), 1,85 (2H, d), 1,64-1,45 (2H, m), 1,30-1,22 (1H, m), 1,18 (6H, s), 0,33 (4H, ddt).	484
23		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-oxo-2-[3-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-yl]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,46 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,00 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,34-7,19 (4H, m), 5,51-5,41 (0,6H, m), 5,49-5,32 (0,4H, m), 5,11-4,99 (1H, m), 4,84-4,52 (4,6H, m), 4,20 (0,4H, d), 4,00-3,81 (3H, m), 3,48-3,35 (2H, m), 3,30-3,05 (2H, m), 1,85 (2H, d), 1,53 (2H, qd).	586
24		2-(2-{2-azabixyclo [2.2.1]heptan-2-yl}-2-oxoetyl)-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H, br. s), 4,59-4,19 (5H, m), 3,97-3,83 (3H, m), 3,48-3,43 (0,5H, br. m), 3,40-3,35 (2H, m), 3,23-3,17 (1H, m), 3,01-2,98 (0,5H, m), 2,63-2,54 (1H,	482

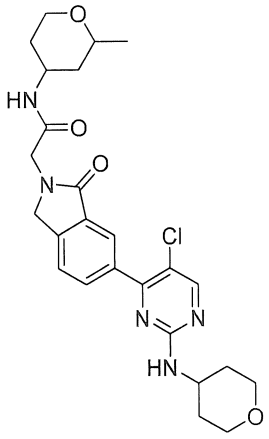
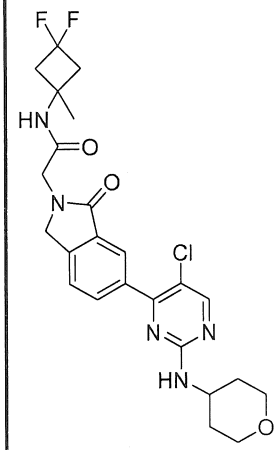
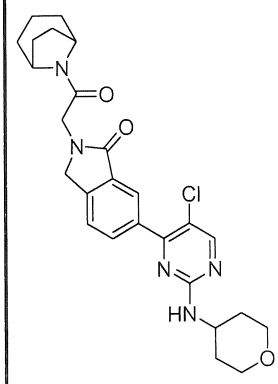
			m), 1,86-1,83 (2H, m), 1,73-1,34 (8H, m).	
25		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2,2-dimetylpiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,46 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,63 (1H, br. s), 4,53 (2H, s), 4,39 (2H, s), 3,90-3,97 (1H, m), 3,87 (2H, m), 3,34-3,41 (4H, m), 1,85 (2H, m), 1,48-1,67 (8H, m), 1,39 (6H, s).	498
26		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-metylpentan-2-yl)axetamit	(DMSO-d6) 8,44 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,63 (1H, br. s), 4,58 (2H, s), 4,14 (2H, s), 3,89-3,97 (1H, m), 3,86 (2H, m), 3,35-3,40 (2H, m), 1,81-1,87 (2H, m), 1,47-1,61 (4H, m), 1,19-1,29 (2H, m), 1,22 (6H, s), 0,86 (3H, t).	486
27		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(3-metylpentan-3-yl)axetamit	(DMSO-d6) 8,44 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H, br. s), 7,44 (1H, s), 4,58 (2H, s), 4,17 (2H, s), 3,89-3,97 (1H, m), 3,86 (2H, m), 3,34-3,40 (2H, m), 1,80-1,87 (2H, m),	486

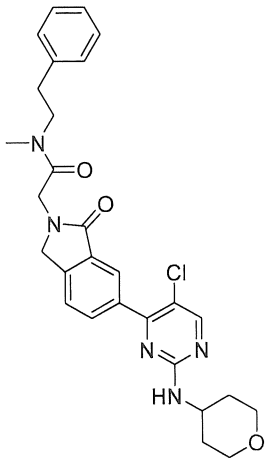
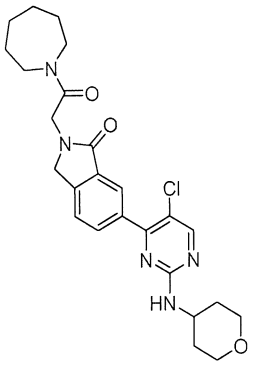
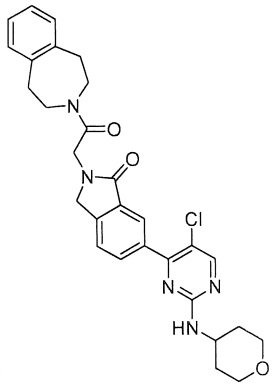
			1,75 (1H, qt), 1,72 (1H, qt), 1,46-1,57 (4H, m), 1,13 (3H, s), 0,78 (6H, t).	
28		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(octahydro-1H-isoindol-2-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,45 (1H, br. s), 8,03 (1H, br. s), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,63 (1H, br. s), 4,58 (2H, s), 4,42 (1H, d), 4,35 (1H, d), 3,93 (1H, m), 3,87 (2H, m), 3,54 (1H, dd), 3,31-3,42 (4H, m), 3,22 (1H, dd), 2,30 (1H, m), 2,15 (1H, m), 1,85 (2H, m), 1,28-1,63 (10H, m).	510
29		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-{octahydro xyclopenta[b]pyrol-1-yl}-2-oxoetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,46 (1H, br. s), 8,03 (1H, br. s), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,63 (1H, br. s), 4,59 (2H, m), 4,32-4,52 (4H, m), 4,16 (0,75H, ddd), 3,93 (1H, m), 3,87 (2H, m), 3,62 (1,25H, m), 3,49 (0,75H, m), 3,31-3,40 (2H, m), 3,25 (0,75H, m), 2,80 (0,5H, m), 2,62 (0,75H, m), 2,12 (0,5H, m), 2,10 (0,75H, m), 1,36-1,90 (12H, m), (tích phân một phần do sự có mặt của các chất đồng phân hình học).	496

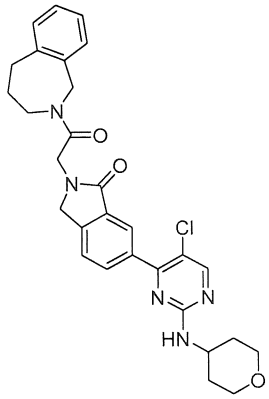
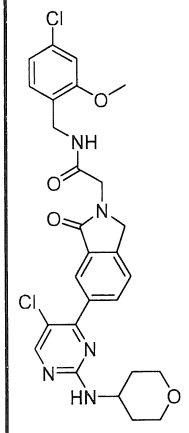
30		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl-N-(oxan-4-yl)axetamit	(DMSO-d6, VT T=350 K) 8,42 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,01 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,28 (1H, br. d), 4,59 (2H, s), 4,49 (2H, br. s), 3,86-4,00 (5H, m), 3,38-3,44 (5H, m), 3,05 (3H, br. s), 1,89 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,50-1,64 (4H, m).	500
31		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R,2R)-2-metylxyclopropyl]axetamit	(DMSO-d6, VT T=350 K) 8,45 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,63 (1H, br. s), 4,58 (2H, s), 4,13 (2H, s), 3,93 (1H, m), 3,87 (2H, m), 3,39 (2H, m), 2,35 (1H, m), 1,85 (2H, m), 1,53 (2H, m), 1,00 (3H, d), 0,77-0,84 (1H, m), 0,58-0,63 (1H, m), 0,40-0,44 (1H, m).	456
32		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-{octahydro xyclopenta[c]pyrol-2-yl}-2-oxoetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 4,57 (2H, s), 4,36 (2H, s), 3,93-3,85 (3H, m), 3,72 (1H, dd), 3,55 (1H, dd), 3,41-3,34 (2H, m), 3,29 (1H, dd),	496

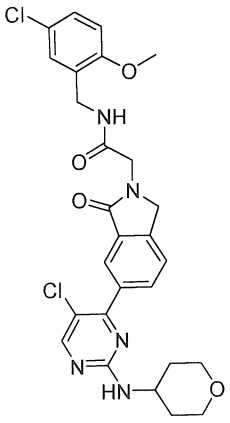
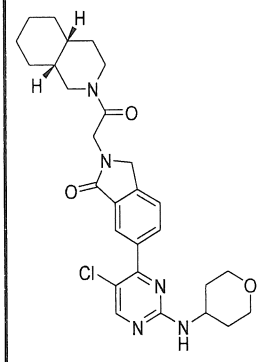
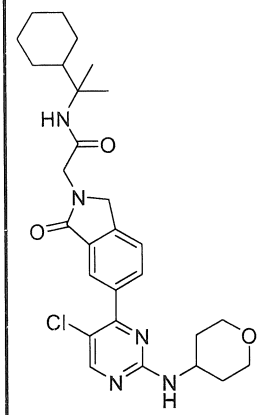
			3,12 (1H, dd), 2,76-2,69 (1H, m), 2,63-2,56 (1H, m), 1,86-1,69 (5H, m), 1,60-1,37 (5H, m).	
33		2-(2-{2-azabixyclo [2.2.2]octan-2-yl}-2-oxoetyl)-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,03-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 4,58 (2H, d), 4,39 (2H, d), 3,94-3,85 (3H, m), 3,55 (1H, d), 3,41-3,35 (2H, m), 3,27 (1H, d), 1,94-1,83 (4H, m), 1,72-1,47 (10H, m).	496
34		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,04-8,03 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, dd), 7,61 (1H, br. s), 4,59 (2H, s), 4,55 (2H, s), 4,43 (0,6H, q), 4,19 (1,4H, q), 3,96-3,85 (3H, m), 3,41-3,31 (2H, m), 3,19 (2H, s), 2,95 (1H, s), 1,86-1,83 (2H, m), 1,57-1,48 (2H, m).	499

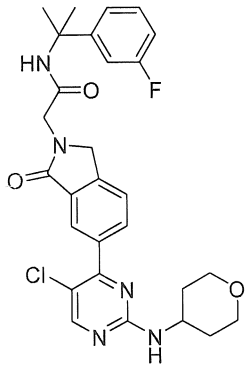
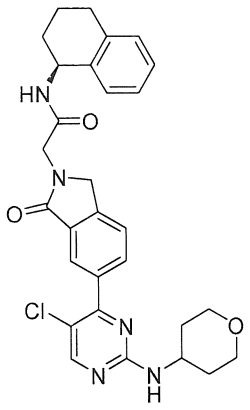
35		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)axetamit	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,01 (1H, dd), 7,96 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 7,38-7,33 (2H, m), 7,29 (2H, dd), 7,22-7,08 (1H, m), 4,56 (2H, s), 4,26 (2H, s), 3,91-3,83 (3H, m), 3,44-3,34 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,58 (6H, s), 1,56-1,45 (2H, m).	520
36		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2,6-dimetyloxan-4-yl)axetamit	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,26 (0,5H, d), 8,06 (0,5H, d), 8,02 (1H, br. s), 7,99-7,95 (1H, m), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 4,59 (2H, d), 4,20 (2H, d), 4,05-4,01 (0,5H, m), 3,94-3,90 (0,5H, m), 3,88-3,81 (3H, m), 3,78-3,71 (1H, m), 3,46-3,37 (3H, m), 1,84 (2H, d), 1,74 (1H, dd), 1,60-1,47 (3H, m), 1,34-1,26 (1H, m), 1,08 (3H, d), 1,04 (3H, d), 1,01-0,95 (1H, m).	514

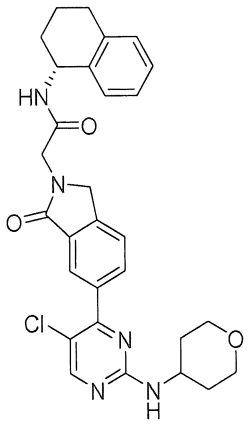
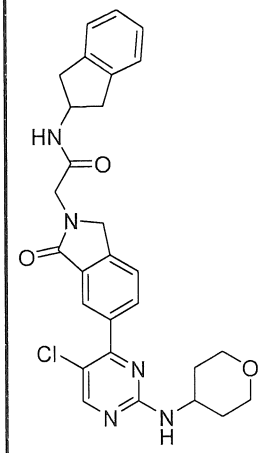
37		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-metyloxan-4-yl)axetamit	(DMSO-d6) 8,44 (1H, s), 8,27 (0,8H, d), 8,10 (0,2H, d), 8,02 (1H, s), 7,97 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H, br. s), 4,60 (1,6H, s), 4,58 (0,4H, s), 4,26 (1,6H, s), 4,17 (0,4H, s), 4,03-4,02 (1H, m), 3,94-3,85 (3H, m), 3,7 4-3,64 (3H, m), 3,40-3,37 (2H, m), 1,86-1,82 (2H, m), 1,69-1,47 (5H, m), 1,44-1,36 (1H, m), 1,06 (3H, d).	500
38		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(3,3-diflo-1-metyl xyclobutyl)axetamit	(DMSO-d6) 8,49 (2H, d), 8,03 (1H, d) 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 4,59 (2H, s), 4,18 (2H, s), 3,98-3,83 (3H, m), 3,37 (2H, t), 2,95-2,84 (2H, m), 2,69-2,54 (2H, m), 1,88-1,80 (2H, m), 1,60-1,46 (2H, m), 1,43 (3H, s).	506
39		2-(2-{8-azabixyclo [3.2.1]octan-8-yl}-2-oxoetyl)-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d) ,7,61 (1H, br. s), 4,61 (2H, s), 4,32-4,47 (4H, m), 3,85-3,97 (3H, m), 3,36-3,41 (2H, m), 1,97-2,04 (1H,	496

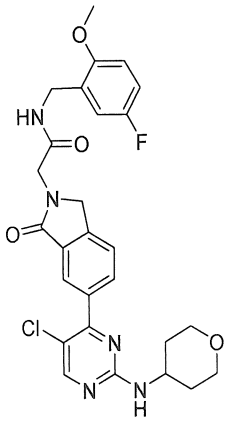
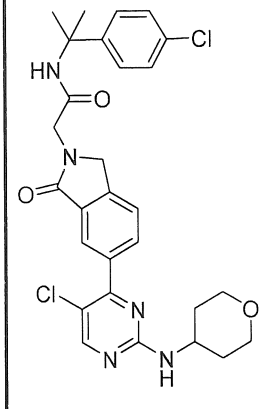
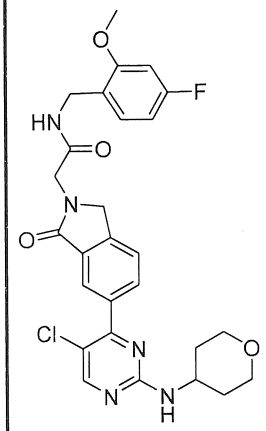
			m), 1,42-1,86 (13H, m).	
40		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl-N-(2-phenyl etyl)axetamit	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,98 (1H, m), 7,74 (1H, m), 7,61 (1H, br. s), 7,19-7,37 (5H, m), 4,51 (1H, s), 4,43 (1H, s), 4,37 (1H, s), 4,20 (1H, s), 3,85-3,98 (3H, m), 3,60 (1H, br. t), 3,51 (1H, br. t), 3,35-3,40 (2H, m), 3,01 (1,5H, s), 2,91 (1H, br. t), 2,88 (1,5H, s), 2,77 (1H, br. t), 1,85 (2H, m), 1,53 (2H, m).	520
41		2-[2-(azepan-1-yl)-2-oxoetyl]-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,46 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,63 (1H, br. s), 4,59 (2H, s), 4,47 (2H, s), 3,99-3,86 (3H, m), 3,52 (2H, t), 3,46-3,34 (4H, m), 1,85 (2H, br. d), 1,78-1,73 (2H, m), 1,66-1,45 (8H, m).	484
42		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)etyl]-2,3-dihydro-	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 7,23-7,08 (4H, m), 4,56 (4H, d), 3,98-3,82 (3H, m), 3,70-3,54	532

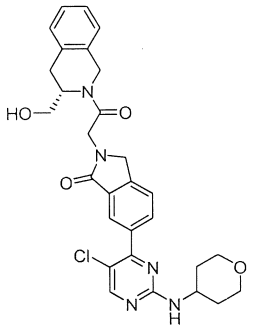
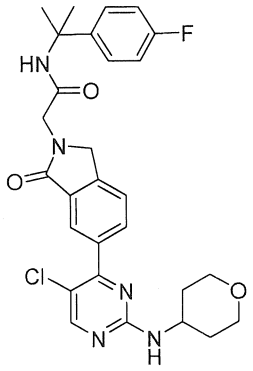
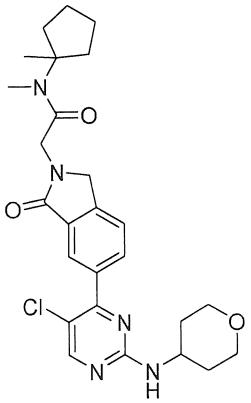
		1H-isoindol-1-on	(4H, m), 3,37 (2H, t), 3,00-2,95 (2H, m), 2,88-2,83 (2H, m), 1,88-1,81 (2H, m), 1,57-1,47 (2H, m).	
43		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,44 (1H, s), 8,06-7,88 (2H, m), 7,70 (1H, d), 7,61 (1H, br. s), 7,45-7,41 (0,5H, m), 7,26-7,06 (3,5H, m), 4,69 (1H, s), 4,50-4,44 (5H, m), 3,97-3,74 (5H, m), 3,36 (2H, t), 3,02-2,96 (2H, br. m), 1,89-1,75 (3H, m), 1,72-1,62 (1H, m), 1,56-1,47 (2H, m).	532
44		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(4-clo-2-metoxy phenyl)metyl] axetamit	(DMSO-d6) 8,49 (t, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,61 (br. s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,90 - 3,84 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 1,86 - 1,82 (m, 2H), 1,57 - 1,47 (m, 2H),	556

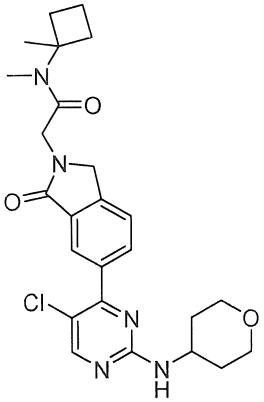
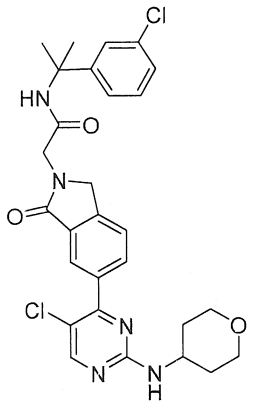
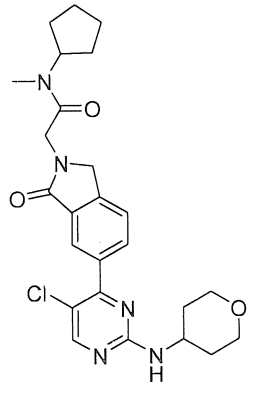
45		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(5-clo-2-metoxy phenyl)metyl] axetamit	(DMSO-d6) 8,52 (t, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,61 (br. s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,93 - 3,85 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,40 - 3,35 (m, 2H), 1,86 - 1,83 (m, 2H), 1,57 - 1,47 (m, 2H).	556
46		2-{2-[(4aR,8aR)-decahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6, VT T=350K) 8,41 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,44 (br. s, 2H), 3,92-4,02 (m, 1H), 3,85-3,92 (m, 2H), 3,64-3,83 (m, 1H), 3,38-3,45 (m, 2H), 3,00-3,31 (m, 1H), 1,85-1,93 (m, 3H), 1,26-1,80 (m, 15H).	524
47		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-xyclohexylpropan-2-yl)axetamit	(DMSO-d6) 8,45 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,55 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,90-3,98 (m, 1H), 3,83-3,91 (m, 2H), 3,34-3,42 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 3H), 1,59-1,78 (m, 6H), 1,48-1,58	526

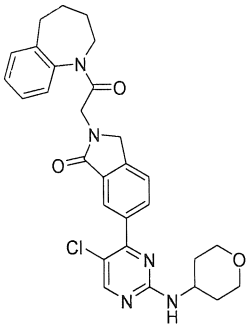
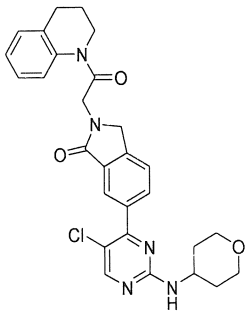
			(m, 2H), 1,20 (s, 6H), 1,05-1,20 (m, 2H), 0,91-0,99 (m, 2H).	
48		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(3-flophenyl)propan-2-yl]axetamit	(DMSO-d6) 8,45 (s, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (ddd, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,82-3,97 (m, 3H), 3,35-3,42 (m, 2H), 1,83-1,88 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,47-1,57 (m, 2H).	538
49		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1,2,3,4-tetrahydro naphtalen-1-yl] axetamit	(DMSO-d6) 8,54 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (br. s, 1H), 7,14-7,22 (m, 3H), 7,08-7,13 (m, 1H), 4,99-5,05 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,83-3,98 (m, 3H), 3,35-3,41 (m, 2H), 2,67-2,81 (m, 2H), 1,81-1,94 (m, 4H), 1,67-1,78 (m, 2H), 1,47-1,58 (m, 2H).	532

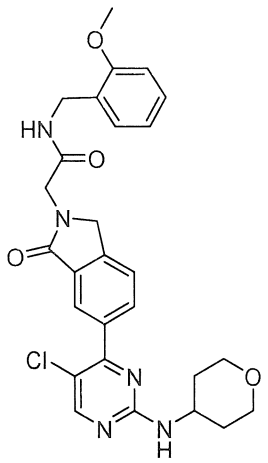
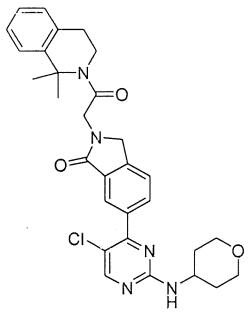
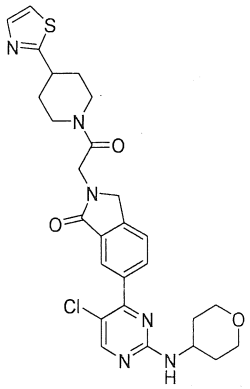
50		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahydro naphtalen-1-yl] axetamit	(DMSO-d6) 8,54 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (br. s, 1H), 7,14-7,22 (m, 3H), 7,08-7,13 (m, 1H), 4,99-5,05 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,83-3,98 (m, 3H), 3,35-3,41 (m, 2H), 2,67-2,81 (m, 2H), 1,81-1,94 (m, 4H), 1,67-1,78 (m, 2H), 1,47-1,58 (m, 2H).	532
51		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)axetamit	(DMSO-d6) 8,47 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (br. s, 1H), 7,23 - 7,22 (m, 2H), 7,16 - 7,14 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,52 - 4,47 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 3H), 3,40 - 3,37 (m, 2H), 3,18 (dd, 2H), 2,80 (dd, 2H), 1,86 - 1,83 (m, 2H), 1,57 - 1,47 (m, 2H).	518

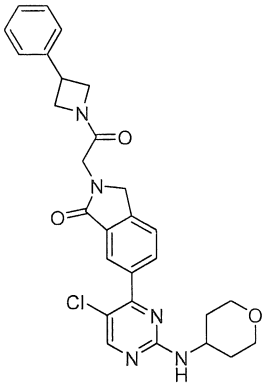
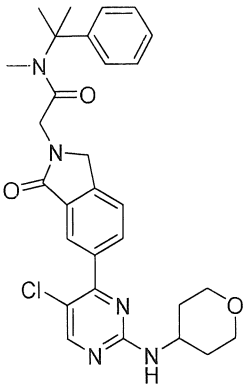
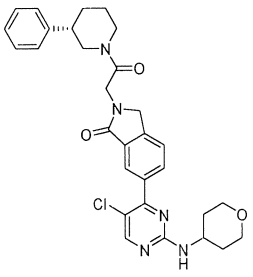
52		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(5-flo-2-metoxy phenyl)metyl] axetamit	(DMSO-d6) 8,53 (t, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,61 (br. s, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,25 (d, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,39 - 3,34 (m, 2H), 1,86 - 1,83 (m, 2H), 1,57 - 1,47 (m, 2H).	540
53		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(4-clophenyl)propan-2-yl]axetamit	(DMSO-d6) 8,45 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (br. s, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,93 - 3,85 (m, 3H), 3,40 - 3,35 (m, 2H), 1,86 - 1,83 (m, 2H), 1,56 - 1,51 (m, 8H).	554
54		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(4-flo-2-metoxy phenyl)metyl] axetamit	(DMSO-d6) 8,48 - 8,45 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,61 (br. s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,75 (td, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,40 - 3,37 (m, 2H), 1,86 - 1,84 (m, 2H), 1,58 - 1,48 (m, 2H).	540

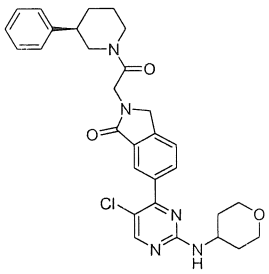
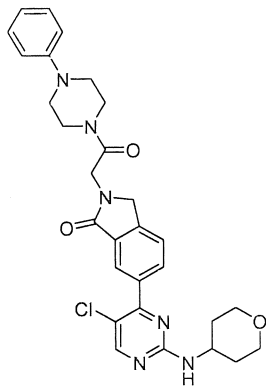
55		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6, VT T=353K) 8,41 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,19 (s, 4H), 5,00 - 4,75 (br. s, 3H), 4,62 - 4,60 (m, 4H), 4,52 - 4,17 (br. s, 2H), 4,00 - 3,86 (m, 3H), 3,44 - 3,38 (m, 4H), 2,95 - 2,85 (br. s, 1H), 1,92 - 1,87 (m, 2H), 1,63 - 1,53 (m, 2H).	548
56		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(4-flophenyl)propan-2-yl]axetamit	DMSO-d6) 8,44 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (br. s, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 2H), 7,11 - 7,07 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,93 - 3,84 (m, 3H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 1,85 - 1,82 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,56 - 1,47 (m, 2H).	538
57		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl-N-(1-metylxyclopentyl) axetamit	DMSO-d6) 8,45 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (br. s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,96 - 1,93 (m, 2H), 1,86 - 1,78	498

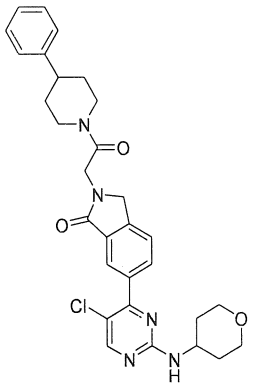
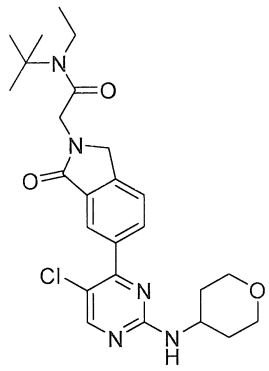
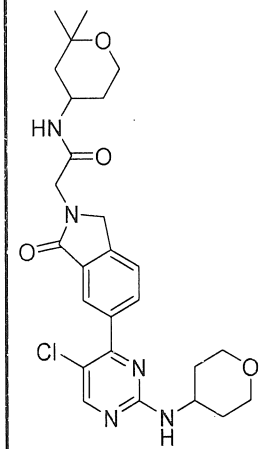
			(m, 4H), 1,62 - 1,50 (m, 6H), 1,19 (s, 3H).	
58		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl-N-(1-metyl xyclobutyl)axetamit	(DMSO-d6, VT T=353K) 8,40 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,99 - 3,86 (m, 3H), 3,44 - 3,38 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,27 (br. s, 2H), 1,98 - 1,87 (m, 4H), 1,75 - 1,62 (m, 2H), 1,59 - 1,53 (m, 2H), 1,38 (br. s, 3H).	484
59		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(3-clophenyl) propan-2-yl]axetamit	(DMSO-d6) 8,48 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,36 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,23-7,27 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,82-3,97 (m, 3H), 3,35-3,41 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,47-1,57 (m, 2H).	554
60		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-xyclopentyl-N-metylaxetamit	(DMSO-d6, VT T=350K) 8,41 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,39-4,60 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,93-4,02	484

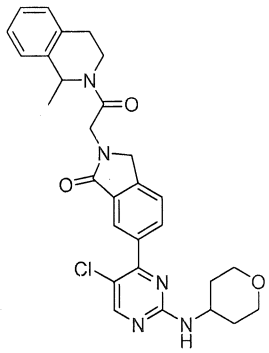
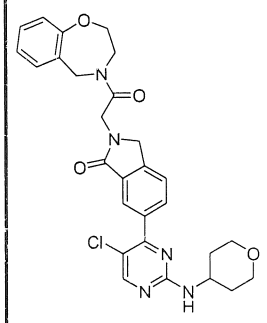
			(m, 1H), 3,86-3,91 (m, 2H), 3,42 (ddd, 2H), 2,85 (s (br), 3H),1,86-1,93 (m, 2H), 1,66-1,85 (m, 4H), 1,53-1,65 (m, 6H).	
61		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,44 (s, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (br. s, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,35 - 7,32 (m, 2H), 4,66 - 4,47 (m, 3H), 4,32 (d, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 3H), 3,76 (d, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,84 - 2,79 (m, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 4H), 1,57 - 1,47 (m, 2H), 1,34 - 1,31 (m, 1H).	532
62		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydro quinolin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (br. s, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 3H), 4,61 (s, 4H), 3,93 - 3,85 (m, 3H), 3,75 (dd, 2H), 3,37 (dd, 2H), 2,75 (dd, 2H), 1,96 - 1,91 (m, 2H), 1,86 - 1,83 (m, 2H), 1,57 - 1,47 (m, 2H).	518

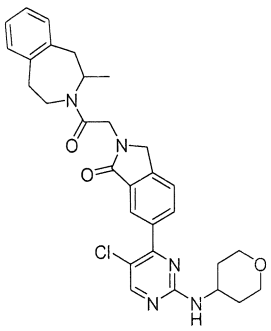
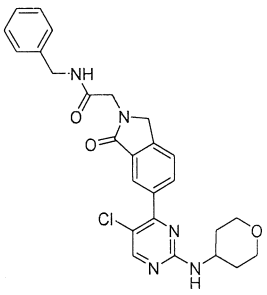
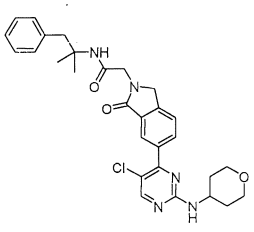
63		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2-metoxyphenyl)metyl]axetamit	(DMSO-d6) 8,47-8,44 (m, 2H), 8,04-8,02 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,99-6,90 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,27-4,26 (m, 4H), 3,96-3,83 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,37 (t, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,57-1,57 (m, 2H).	522
64		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(1,1-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,45 (s, 1H), 8,05-8,04 (m, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 2H), 4,57-4,56 (m, 4H), 3,98-3,83 (m, 3H), 3,60-3,58 (m, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 1,86-1,83 (br m, 2H), 1,74 (s, 6H), 1,57-1,48 (m, 2H).	546
65		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-oxo-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,45 (s, 1H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 4,57-4,47 (m, 4H), 4,38 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,96-3,82 (m, 3H), 3,42-3,22 (m, 4H),	553

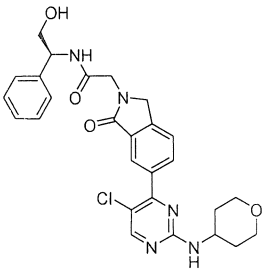
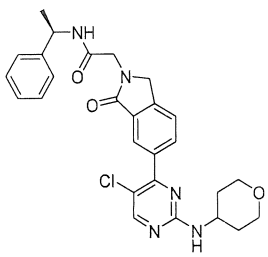
			2,86-2,79 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 2H),1,86-1,70 (m, 3H), 1,60-1,47 (m, 3H).	
66		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(3-phenylazetidin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,45 (br. s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 7,37-7,43 (m, 4H), 7,27-7,31 (m, 1H), 4,63-4,67 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,26-4,36 (m, 4H), 3,84-3,98 (m, 5H), 3,36-3,42 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,53 (m, 2H).	518
67		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl-N-(2-phenylpropan-2-yl) axetamit	(DMSO-d6) 8,43 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,60 (br. s, 1H), 7,27 - 7,25 (m, 4H), 7,15 - 7,12 (m, 1H), 4,40 (s, 4H), 3,92 - 3,84 (m ,3H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,85 - 1,81 (m, 2H), 1,60 (s, 6H), 1,56 - 1,46 (m, 2H).	534
68		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-oxo-2-[(3S)-3-phenylpiperidin-1-	(DMSO-d6) 8,45 (s, 1H), 8,03 - 8,02 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,61 (br. s, 1H), 7,34 -	546

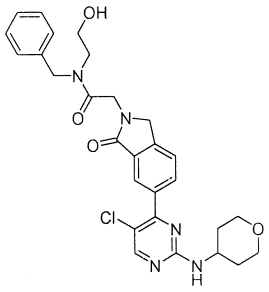
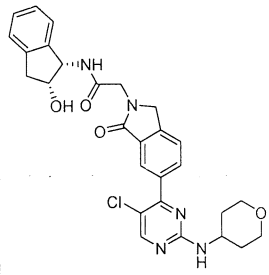
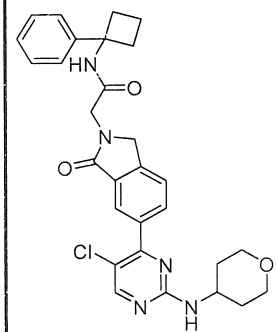
		yl]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	7,20 (m, 5H), 4,60 - 4,35 (m, 5H), 3,99 - 3,85 (m, 4H), 3,41 - 3,34 (m, 2H), 3,27 - 3,10 (m, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 2H), 1,95 - 1,73 (m, 5H), 1,57 - 1,47 (m, 3H).	
69		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-oxo-2-[(3R)-3-phenylpiperidin-1-yl]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,45 (s, 1H), 8,03 - 8,02 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,61 (br. s, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 5H), 4,60 - 4,35 (m, 5H), 3,99 - 3,85 (m, 4H), 3,41 - 3,34 (m, 2H), 3,27 - 3,10 (m, 1H), 2,74 - 2,60 (m, 2H), 1,95 - 1,73 (m, 5H), 1,57 - 1,47 (m, 3H).	546
70		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,59 (1H, br. s), 7,24 (2H, dd), 6,98 (2H, d), 6,82 (1H, dd), 4,58 (2H, s), 4,54 (2H, s), 3,95 - 3,91 (1H, m), 3,88 - 3,85 (2H, m), 3,69 - 3,67 (2H, m), 3,63 - 3,61 (2H, m), 3,40 - 3,35 (2H, m), 3,23 - 3,21 (2H, m), 3,15 - 3,13 (2H, m), 1,87 - 1,83 (2H, m),	547

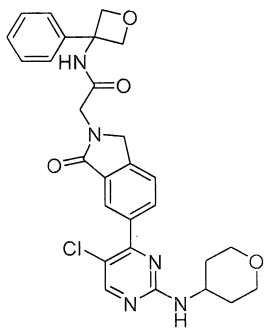
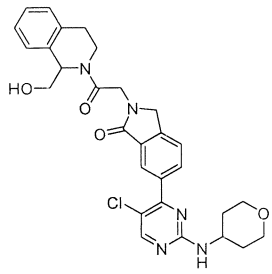
			1,58 - 1,49 (2H, m).	
71		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(4-phenylpiperidin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,61 (1H, br. s), 7,33 - 7,18 (5H, m), 4,59 (2H, s), 4,53 - 4,47 (3H, m), 4,05 (1H, d), 3,95 - 3,85 (3H, m), 3,41 - 3,35 (2H, m), 3,19 (1H, t), 2,83 - 2,66 (2H, m), 1,86 - 1,79 (4H, m), 1,68 - 1,64 (1H, m), 1,58 - 1,48 (3H, m).	546
72		N-tert-butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-etylaxetamit	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 4,58 (2H, s), 4,44 (2H, s), 3,96 - 3,86 (3H, m), 3,46 - 3,35 (4H, m), 1,87 - 1,84 (2H, m), 1,58 - 1,54 (2H, m), 1,39 (9H, s), 1,23 (3H, t).	486
73		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2,2-dimetyloxan-4-yl)axetamit	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,05 - 8,03 (2H, m), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,61 (1H, br. s), 4,59 (2H, s), 4,17 (2H, s), 3,98 - 3,86 (4H, m), 3,66 - 3,54 (2H, m), 3,41 - 3,35 (2H, m), 1,87 - 1,84 (2H, m),	514

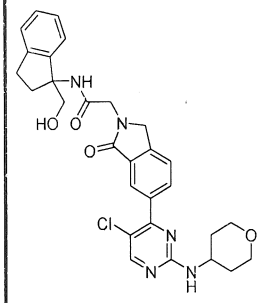
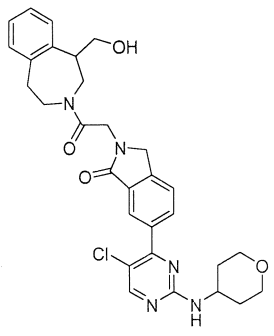
			1,71 - 1,66 (2H, m), 1,58 - 1,48 (2H, m), 1,36 - 1,20 (2H, m), 1,16 (3H, s), 1,14 (3H, s).	
74		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,04-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,61 (1H, br. s), 7,27-7,14 (4H, m), 5,43 (0,75H, q), 5,24 (0,25H, q), 4,72-4,47 (4H, m), 4,42-4,37 (0,5H, m), 3,97-3,83 (4H, m), 3,59-3,52 (0,5H, m), 3,37 (2H, t), 3,14-2,75 (2H, m), 1,86-1,83 (2H, br. m), 1,57-1,47 (3H, m), 1,38 (2H, d), (Quan sát thấy hỗn hợp gồm các chất đồng phân hình học).	532
75		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-4-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,44 (1H, s), 8,02-7,93 (2H, m), 7,71 (1H, dd), 7,61 (1H, br. s), 7,47-7,45 (0,5H, m), 7,29-7,17 (1,5H, m), 7,11-6,97 (2H, m), 4,73 (1H, s), 4,60 (1H, s), 4,53-4,50 (4H, m), 4,21-4,19 (1H, m), 4,11-4,09 (1H, m), 3,97-3,80 (5H, m), 3,36 (2H, t), 1,89-1,79 (2H, m), 1,57-1,47	534

			(2H, m).	
76		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,44 (s, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,15-6,99 (m, 4H), 4,81-4,71 (m, 0,5H), 4,57-4,25 (m, 5H), 3,97-3,85 (m, 3,5H), 3,45-3,34 (m, 2,5H), 3,06-2,82 (m, 4,5H), 1,88-1,81 (m, 2H), 2,57-1,47 (m, 2H), 1,10 (d, 1,3H), 0,98 (d, 1,7H), (Quan sát thấy hỗn hợp gồm các chất đồng phân hình học).	546
77		N-benzyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit	(DMSO-d6) 8,63 (t, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,35-7,22 (m, 5H), 4,61 (s, 2H), 4,31 (d, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,98-3,85 (m, 3H), 3,37 (t, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H).	492
78		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-metyl-1-	(DMSO-d6) 8,45 (s, 1H), 8,05-8,04 (m, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H),	534

		phenyl propan-2-yl) axetamit	7,24-7,20 (m, 1H) 7,14-7,12 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,97-3,85 (m, 3H), 3,41-3,35 (m, 2H), 2,97 (s, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,23 (s, 6H).	
79		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-phenyl etyl]axetamit	(DMSO-d6) 8,56 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 4,93-4,85 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,29 (dd, 2H). 3,97-3,85 (m, 3H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H).	522
80		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-phenyletyl] axetamit	(DMSO-d6) 8,60 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (s (br), 1H), 7,31-7,37 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 4,97 (dq, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,82-3,98 (m, 3H), 3,33-3,42 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,46-1,59 (m, 2H), 1,39	506

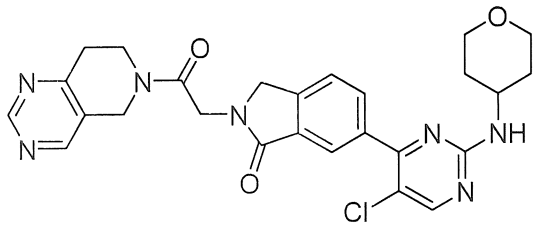
			(d, 3H).	
81		N-benzyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-hydroxyetyl) axetamit	(DMSO-d6) 8,45 (s, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,44-7,24 (m, 5H), 5,03 (t, 0,8H), 4,74-4,48 (m, 6,2H), 3,97-3,85 (m, 3H), 3,62-3,47 (m, 2H), 3,42-3,30 (m, 4H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,52 (qd, 2H).	536
82		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit	(DMSO-d6) 8,45 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,05-8,04 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,25-7,18 (m, 4H), 5,22 (dd, 1H), 5,09 (d, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,46-4,38 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,97-3,85 (m, 3H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,06 (dd, 1H), 2,81 (dd, 1H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,59-1,45 (m, 2H).	534
83		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-phenylxyclobutyl)	(DMSO-d6) 8,79 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,46 - 7,37 (2H, m), 7,32 (2H, dd), 7,26 - 7,13 (1H, m),	532

		axetamit	4,56 (2H, s), 4,22 (2H, s), 3,90 (3H, dd), 3,39 (2H, d), 2,48 - 2,40 (4H, m), 2,09 - 1,94 (1H, m), 1,90 - 1,76 (3H, m), 1,53 (2H, m).	
84		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(3-phenyloxetan-3-yl)axetamit	(DMSO-d6) 9,21 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,05-8,04 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 4,90 (d, 2H), 4,69 (d, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,96-3,84 (m, 3H), 3,39-3,34 (m, 2H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H).	534
85		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[1-(hydroxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,44 (s, 1H), 8,04-8,03 (m, 1H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,29-7,15 (m, 4H), 5,44 (t, 0,6H), 5,35 (t, 0,4 H), 5,14-5,11 (m, 0,6H), 4,90-4,87 (m, 0,4H), 4,75-4,44 (m, 4,5H), 3,97-3,61 (m, 6H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,17-2,84 (m, 1,5H), 2,79-2,76 (m, 1H), 1,86-1,83 (m (br),	548

			2H), 1,57-1,47 (m, 2H) (quan sát thấy hỗn hợp gồm các chất đồng phân hình học).	
86		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(hydroxymetyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit	(DMSO-d6) 8,44 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01-8,00 (m, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (s (br), 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 3H), 5,01 (t (br), 1H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,27-4,19 (m, 2H), 3,97-3,84 (m, 3H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 2H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,39-2,24 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H).	548
87		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[1-(hydroxyl metyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,98 (1H, ddd), 7,73 (1H, dd), 7,63 (1H, s), 7,22 - 7,02 (4H, m), 5,11 (0,6H, dd), 4,77 (0,6H, d), 4,62 - 4,34 (3,8H, m), 4,00 - 3,34 (11H, m), 3,25 - 3,10 (1H, m), 3,02 (1H, t), 2,92 - 2,74 (1H, m), 1,85 (2H, d), 1,53 (2H, qd)	562

			(quan sát thấy hỗn hợp gồm các chất đồng phân hình học với tỷ lệ 3:2),	

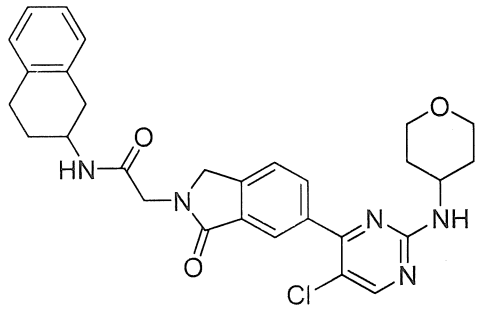
Ví dụ 88: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-oxo-2-{5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}etyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm HATU (0,079 g, 0,21 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) (0,08 g, 0,20 mmol), 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin (0,028 g, 0,21 mmol) và DIPEA (0,036 mL, 0,21 mmol) trong DMF (1 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Thêm 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin (8,05 mg, 0,060 mmol) tiếp theo là HATU (0,023 g, 0,060 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này thêm 2,75 giờ nữa. Thêm các phần bổ sung 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin (0,081 g, 0,60 mmol), HATU (0,079 g, 0,21 mmol) và DIPEA (0,139 ml, 0,79 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này thêm 1,5 giờ nữa, sau đó pha loãng bằng EtOAc và chuyển vào phễu tách. Thêm HCl 1N vào và chiết sản phẩm thô bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, nước muối, sau đó làm khô ($MgSO_4$). Bazơ hóa lớp nước axit hóa đến độ pH 8-9 bằng cách thêm NaOH 2N và chiết sản phẩm thô bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, MeOH 0 – 10% trong DCM) thu được chất rắn không màu. Hòa tan sản phẩm này trong MeOH và nạp trên cột đã nhồi SCX. Rửa cột bằng MeOH và pha loãng hợp chất bằng NH_3 1% trong MeOH thu được chất rắn không màu. Hòa tan chất rắn này trong DCM (và vài giọt MeOH) và lọc dung dịch này qua len sợi bông. Cô dịch lọc trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,022 g, 20%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, VT T=350K) 8,96 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,74 (dd,

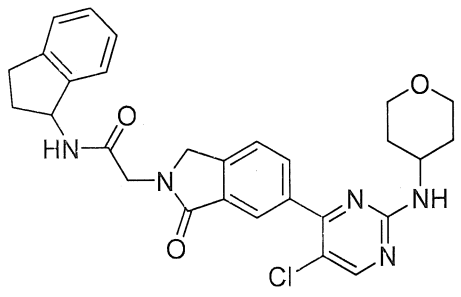
1H), 7,28 (d (br), 1H), 4,78 (s (br), 2H), 4,61 (m, 4H), 3,92-4,03 (m, 1H), 3,86-3,92 (m, 4H), 3,38-3,86 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 520$.

Ví dụ 89: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)axetamit



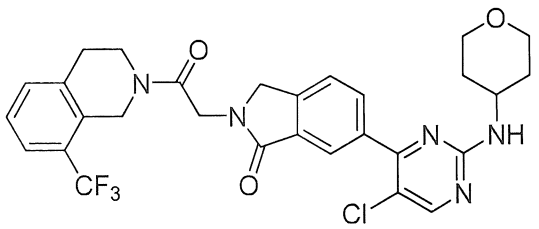
Thêm HATU (0,079 g, 0,21 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) (0,08 g, 0,20 mmol), 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-amin (0,031 g, 0,21 mmol) và DIPEA (0,036 mL, 0,21 mmol) trong DMF (1 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Pha loãng huyền phù đặc thu được bằng HCl 1N và lọc kết tủa, tiếp đó rửa bằng nước, $NaHCO_3$, nước và làm khô dưới điều kiện hút. Làm khô chất rắn tạo thành trong tủ sấy chân không ở 40°C qua đêm thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,096 g, 90%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8,45 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,05-7,12 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,84-4,05 (m, 4H), 3,34-3,42 (m, 2H), 2,98 (dd, 1H), 2,78-2,90 (m, 2H), 2,67 (dd, 1H), 1,92-2,00 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,64-1,75 (m, 1H), 1,47-1,59 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 532$.

Ví dụ 90: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)axetamit



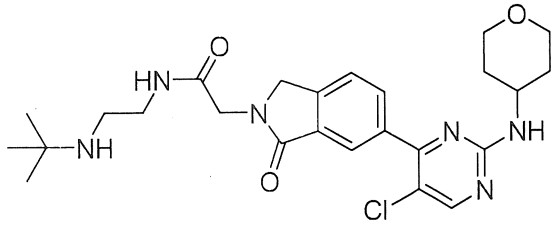
Được điều chế theo ví dụ 2 bằng cách sử dụng diisopropyletylamin làm bazơ và DMF làm dung môi. Trong trường hợp này, thu được sản phẩm này sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký rửa giải bằng EtOAc và sau đó rửa tiếp bằng HCl 1N, nước, dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, nước muối, sau đó làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8,54 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,18-7,27 (m, 4H), 5,34 (dd, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,83-3,98 (m, 3H) ,3,36-3,42 (m, 2H), 2,94 (ddd, 1H), 2,77-2,85 (m, 1H), 2,36-2,44 (m, 1H), 1,79-1,89 (m, 3H), 1,48-1,58 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 518$.

Ví dụ 91: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-oxo-2-[8-(triflo metyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



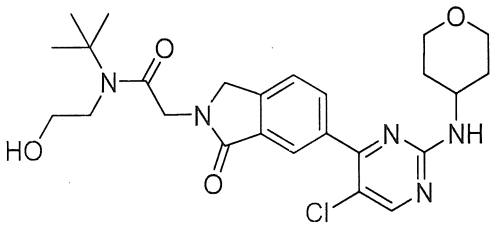
Được điều chế theo ví dụ 2 bằng cách sử dụng diisopropyletylamin làm bazơ và DMF làm dung môi. Trong trường hợp này, thu được sản phẩm sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký được hòa tan trong EtOAc và sau đó rửa tiếp bằng HCl 1N, nước, dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, nước muối, sau đó làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, VT T=350K) 8,41 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,92-4,02 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,43 (dd, 1H), 3,40 (dd, 1H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,53-1,64 (m, 2H) (2 proton bị chồng lấn với pic của nước). LC-MS: $[M+H]^+ = 586$.

Ví dụ 92: N-[2-(tert-butylamino)etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit



Khuấy hỗn hợp gồm tert-butyl N-{2-[N-tert-butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamido]etyl}carbamat (chế phẩm 60, 63 mg, 0,105 mmol) trong axit formic (1 mL) trong 3 giờ. Thêm từng giọt dung dịch này vào dung dịch trong nước được khuấy của natri cacbonat (3 g, 28,3 mmol) trong nước (20 mL) và chiết bằng etyl axetat (20 mL sau đó 2 x 10 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (20 ml), làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 4 g, 0 - 5% dung dịch amoniac metanolic 7M trong diclometan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (30 mg, 56%) ở dạng bọt không màu và không phải là N-tert-butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-aminoetyl)axetamit mong đợi. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8,44 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,97 - 3,81 (m, 3H), 3,41 - 3,32 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,55 - 2,51 (m, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,62 - 1,32 (m, 3H), 1,00 (s, 9H). LC-MS: $[M+H]^+ = 501$.

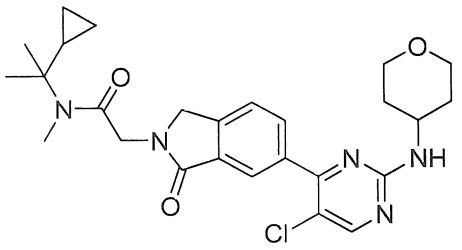
Ví dụ 93: N-tert-butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-hydroxyetyl)axetamit



Thêm TBAF 1M trong THF (70,1 µl, 0,070 mmol) vào dung dịch chứa N-tert-butyl-N-{2-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]etyl}-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit (chế phẩm 61, 36 mg, 0,058 mmol) trong THF khan (1 mL) ở 0 °C. Để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc (15 mL) và nước (15 mL) và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (15 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được sản phẩm thô (46 mg). Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, MeOH 0-10% trong EtOAc) thu được thủy tinh không màu, nghiền sản phẩm này với dietyl ete và làm khô thu được hợp chất nêu tại đề mục (13 mg, 44%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8,45 (s, 1H), 8,02-8,01 (br m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (br s, 1H), 5,00 (t, 1H), 4,53 (d, 4H), 3,99-3,84

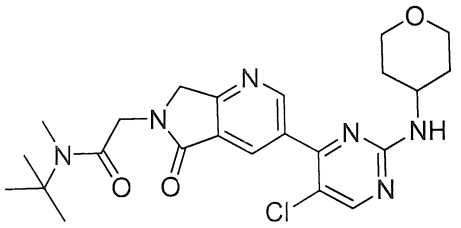
(m, 3H), 3,61-3,56 (m, 2H), 3,47-3,34 (m, 4H), 1,86-1,83 (br m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). LC-MS: $[M+H]^+ = 502$.

Ví dụ 94: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-xyclopropylpropan-2-yl)-N-metylaxetamit



Được điều chế theo ví dụ 2. Sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2), sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế (Varian, phương pháp bazơ (Amoni Bicarbonat 0,1%), phương pháp bazơ, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 µm, cột 19x50 mm, MeCN 20-50% trong nước). 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 8,30 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,06 - 3,96 (m, 3H), 3,56 - 3,51 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,27 - 1,23 (m, 1H), 0,53 - 0,48 (m, 2H), 0,41 - 0,37 (m, 2H). LC-MS: $[M+H]^+ = 498$.

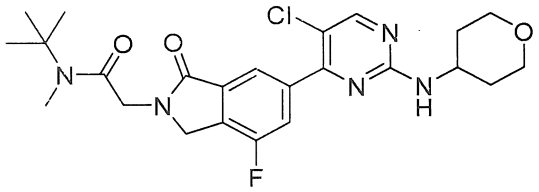
Ví dụ 95: N-tert-butyl-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-metylaxetamit



Thêm N,2-dimetylpropan-2-amin (0,015 mL, 0,13 mmol), DIPEA (0,035 mL, 0,2 mmol) tiếp theo là HATU (52 mg, 0,14 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)axetic (chế phẩm 9) (41 mg, 0,088 mmol) trong DMF (2 mL) và khuấy dung dịch tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa etyl axetat (30 mL) và dung dịch bão hòa NH_4Cl (20 mL). Tách các lớp này ra và rửa pha hữu cơ bằng NH_4Cl (20 mL), nước (2 x 20 mL), $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 20 mL) và nước muối (2 x 20 mL). Làm khô pha hữu cơ ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, metanol 0-10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (17

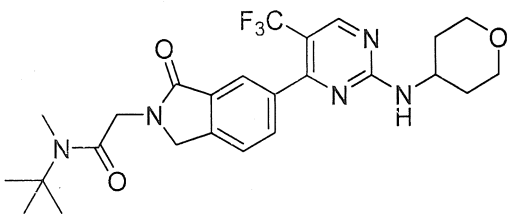
mg, 39%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9,10 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,42 (1H, d), 7,72 (1H, s), 4,58 (2H, s), 4,44 (2H, s), 4,02 – 3,82 (3H, m), 3,38 (2H, t), 2,93 (3H, s), 1,86 (2H, br. d), 1,53 (2H, m), 1,36 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+ = 473$.

Ví dụ 96: N-tert-butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit



Thêm Diisopropyletylamin (0,11 mL, 0,64 mmol vào huyền phù chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (chế phẩm 16) (90 mg, 0,21 mmol) và HATU (98 mg, 0,26 mmol) trong hỗn hợp gồm DCM (1,8 mL) và DMF (0,2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút trước khi thêm N-tert-butyl-metylamin (0,028 mL, 0,24 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat (10 mL) và nước (15 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (2x10 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng axit clohydric (1 M, 50 mL), dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (50 mL), nước muối (3x50 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, metanol 0-5% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (72 mg, 67%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8,47 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,67 (1H, s), 4,60 (2H, s), 4,40 (2H, s), 3,98-3,89 (1H, m), 3,86 (2H, d), 3,43-3,34 (2H, m), 2,92 (3H, s), 1,84 (2H, d), 1,60-1,46 (2H, m), 1,35 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+ = 490$.

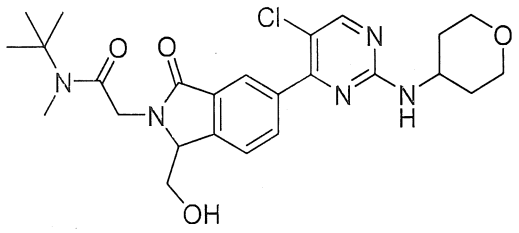
Ví dụ 97: N-tert-butyl-N-metyl-2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino]-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit



Xử lý dung dịch được khuấy chứa axit 2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino]-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (chế phẩm 19)

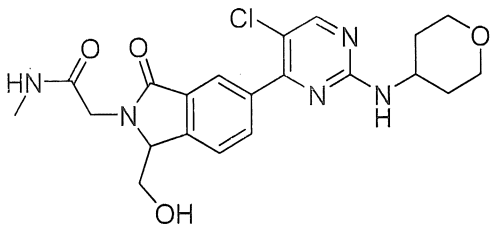
(73 mg, 0,17 mmol) trong DCM (2,7 mL) và DMF (0,3 mL), với trietylamin (70 µL, 0,50 mmol), N-tert-butyl-metylamin (21 µL, 0,17 mmol) và HATU (70 mg, 0,18 mmol). Sau 2 giờ pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat (30 mL) và rửa bằng axit clohydric 1 M (30 mL), dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (30 mL), nước (30 mL), nước muối (30 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, metanol 0-10% trong etyl axetat) thu được sản phẩm ở dạng thủy tinh, nghiền sản phẩm này với dietyl ete, và làm khô thu được hợp chất nêu tại đề mục (46 mg, 54%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8,72-8,67 (1H, m), 8,23 (1H, dd), 7,76-7,72 (3H, m), 4,53 (2H, s), 4,39 (2H, s), 4,11-3,81 (3H, m), 3,43-3,31 (2H, m), 2,92 (3H, s), 1,89-1,80 (2H, br. m), 1,62-1,49 (2H, m), 1,35 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 506.

Ví dụ 98: N-tert-butyl-2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(hydroxymetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit



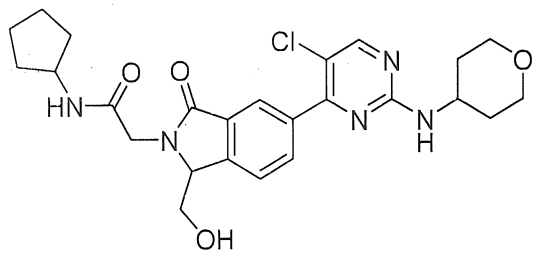
Thêm axit trifloaxetic (0,12 mL, 1,5 mmol) vào dung dịch chứa N-tert-butyl-2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-oxo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit (chế phẩm 27, 50 mg, 0,075 mmol, độ tinh khiết 90%) trong DCM (0,9 mL) ở 0 °C. Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1,5 giờ. Cho hỗn hợp này vào dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (20 mL) đã được làm lạnh bằng nước đá và chiết bằng DCM (2x15 mL). Gộp các pha hữu cơ gom lại và làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Chạy HPLC điều chế (phương pháp axit, MeCN 20-50%) thu được hợp chất nêu tại đề mục (13 mg, 34%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,03-7,95 (2H, m), 7,80 (1H, d), 7,60 (1H, d), 5,00 (1H, t), 4,69 (1H, t), 4,57 (1H, d), 4,28 (1H, d), 4,00-3,81 (5H, m), 3,43-3,34 (2H, m), 2,95 (3H, s), 1,85 (2H, d), 1,60-1,47 (2H, m), 1,36 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 502.

Ví dụ 99: 2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(hydroxymetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit



Hợp chất nêu tại đề mục thu được ở dạng sản phẩm phụ của ví dụ 98 (6 mg, 18%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,02-7,96 (2H, m), 7,79 (1H, d), 7,60 (1H ,d), 5,14 (1H, dd), 4,75 (1H, t), 4,34 (1H, d), 4,07 (1H, d), 3,91 (5H, m), 3,38 (2H, t), 2,63 (3H, d), 1,85 (2H, d), 1,53 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+ = 446$.

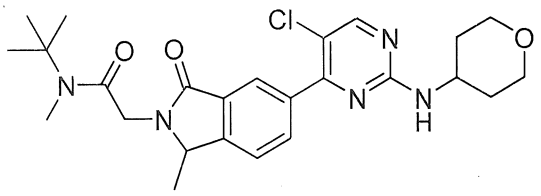
Ví dụ 100: 2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(hydroxymetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-xyclopentylaxetamit



Thêm dung dịch chứa lithi hydroxit (1 M trong nước, 0,24 mL, 0,24 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-oxo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat (chế phẩm 26, 130 mg, 0,24 mmol) trong THF (3,5 mL) và nước (1 mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (10 mL) và nước (5 mL). Tách các pha này ra và axit hóa pha nước bằng axit clohydric 1 M đến pH ~3. Thu lấy kết tủa không màu tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng nước (5 mL) và làm khô trong chân không. Tạo huyền phù phần cặn trong DCM (4 mL). HATU (108 mg, 0,285 mmol) và thêm diisopropyletylamin (0,048 mL, 0,27 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, trước khi thêm xyclopentylamin (0,026 mL, 0,26 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi pha loãng bằng etyl axetat (10 mL) và nước (10 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (2x10 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng axit clohydric 1 M (20 mL), dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (20 mL), nước muối (3x10 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong DCM (3 mL) và thêm axit trifloaxetic (0,37

mL, 4,8 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và hòa tan phần cặn trong metanol (0,9 mL). Thêm kali cacbonat (99 mg, 0,71 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và tái hòa tan vào nước (10 mL) và metanol 10% trong DCM (10 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng metanol 10% trong DCM (2x10 mL). Làm khô các pha hữu cơ gom lại ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tái kết tinh chất rắn tạo thành từ etanol nóng (~5 mL). Lọc chất rắn tạo thành, rửa bằng etanol (2 mL) thu được hợp chất nêu tại đề mục (60 mg, 50%) là chất rắn không màu. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) 8,45 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,05-7,91 (2H, m), 7,79 (1H, d), 7,59 (1H, d), 4,75 (1H, t), 4,32 (1H, d), 4,08 (1H, d), 3,98-3,82 (5H, m), 3,55-3,30 (3H, m), 1,91-1,75 (5H, m), 1,72-1,60 (2H, m), 1,60-1,34 (6H, m). LC-MS: $[M+H]^+$ = 500.

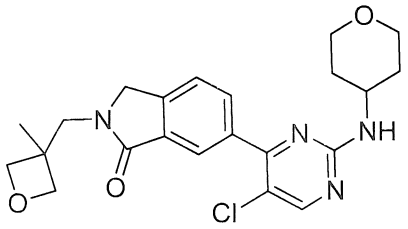
Ví dụ 101: N-tert-butyl-2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit



Thêm axit trifloaxetic (0,05 mL, 0,6 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat (chế phẩm 32, 20 mg, 0,042 mmol) trong DCM (0,5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và đun đồng sôi phần cặn với toluen (3x5 mL), sau đó là dietyl ete (5 mL). Hòa tan phần cặn trong DMF (0,5 mL). Thêm N-tert-butyl-metylamin (0,005 mL, 0,04 mmol), tiếp theo là diisopropyletylamin (0,015 mL, 0,084 mmol) và HATU (16 mg, 0,042 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (5 mL) và axit clohydric 1 M (5 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (2x5 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (5 mL), nước muối (5 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, metanol 0-3% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (15 mg, 75%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,01 (1H, br. s), 7,99 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,60 (1H, br. d),

4,70 (1H, qt), 4,57 (1H, d), 4,11 (1H, d), 3,93 (1H, m), 3,86 (2H, m) ,3,37 (2H, m), 2,94 (3H, s), 1,84 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,44 (3H, d), 1,34 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+ = 486$.

Ví dụ 102: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

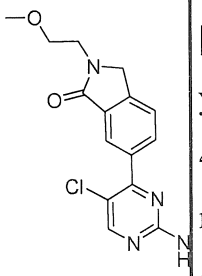
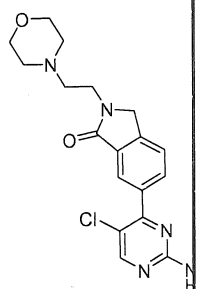
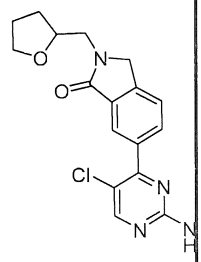


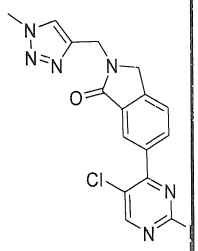
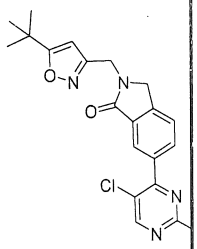
Xử lý dung dịch được khuấy chứa 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (chế phẩm 53, 249 mg, 0,684 mmol) và diisopropyletylamin (0,36 mL, 2,1 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) với oxan-4-amin (0,21 mL, 2,1 mmol) và khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Để hỗn hợp này nguội, pha loãng bằng nước muối (20 mL) và chiết bằng etyl axetat (2x 20 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (20 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, etyl axetat 50-100% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (106 mg, 36%) ở dạng bột kem. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,60 (1H, s), 4,60 - 4,52 (4H, m), 4,30 (2H, d), 3,99 - 3,81 (3H, m), 3,79 (2H, s), 3,43 - 3,33 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,59 - 1,45 (2H, m), 1,24 (3H, s). LC-MS: $[M+H]^+ = 429$.

Các ví dụ 103-107

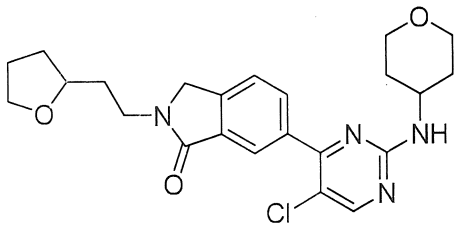
Được điều chế theo các phương pháp giống/tương tự với các phương pháp trong ví dụ 102.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	S: [M+H]$^+$

03		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-metoxyetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	($CDCl_3$): 8,30 (2H, m), 7,97 (1H, dd), 7,54 (1H, d), 5,15 (1H, br. d), 4,60 (2H, s), 4,05 (1H, m), 3,99 (2H, dt), 3,83 (2H, t), 3,66 (2H, t), 3,55 (2H, dt), 3,37 (3H, s), 2,05 (2H, m), 1,56 (2H, m).	03
04		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6) 8,45 (1H, br. s), 8,01 (1H, s), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H, br. s), 4,64 (2H, s), 3,86-3,96 (3H, m), 3,68 (2H, m), 3,56 (4H, m), 3,39 (2H, m), 2,57 (2H, m), 2,44 (4H, m), 1,85 (2H, m), 1,53 (2H, ddd).	58
05		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(oxolan-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6): 8,45 (1H, br. s), 8,02 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H, br. s), 4,68 (1H, d), 4,61 (1H, d), 4,08 (1H, m), 3,84-3,96 (3H, m), 3,80 (1H, dd), 3,66 (2H, m), 3,55 (1H, dd), 3,39 (2H, m), 1,93-2,01 (1H, m), 1,84 (4H,	29

			m), 1,48-1,62 (3H, m).	
06		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	DMSO-d6): 8,44 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,96 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,60 (1H, s), 4,80 (2H, s), 4,55 (2H, s), 4,01 (3H, s), 3,97 - 3,80 (3H, m), 3,41 - 3,33 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,59 - 1,46 (2H, m).	40
07		2-[(5-tert-butyl-1,2-oxazol-3-yl)metyl]-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	DMSO-d6): 8,44 (1H, s), 8,04 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,60 (1H, d), 6,22 (1H, s), 4,79 (2H, s), 4,59 (2H, s), 3,97 - 3,83 (3H, m), 3,41 - 3,33 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,52 (2H, qd), 1,27 (9H, s).	82

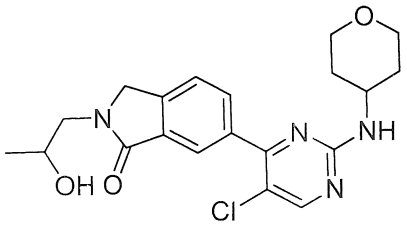
Ví dụ 108: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(oxolan-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Được điều chế theo quy trình trong ví dụ 102. Phản ứng này được tiến hành trong 1,4-dioxan, 60°C trong 18 giờ trong trường hợp này. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8,32

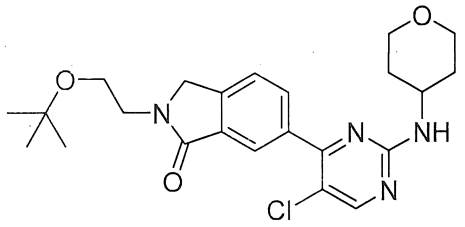
(1H, s), 8,27 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 7,54 (1H, dd), 5,15 (1H, d), 4,49 (2H, s), 4,07-3,96 (3H, m), 3,90-3,85 (2H, m), 3,77-3,70 (3H, m), 3,54 (2H, td), 2,07 2,02 (3H, m), 1,95-1,87 (4H, m), 1,61-1,49 (3H, m), LC-MS: $[M+H]^+ = 443$.

Ví dụ 109: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-hydroxypropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



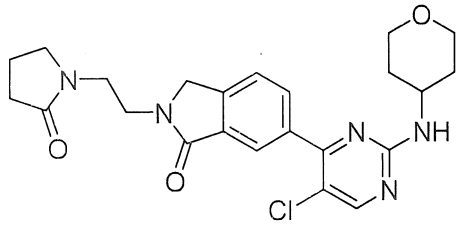
Được điều chế theo quy trình trong ví dụ 102. Phản ứng này được tiến hành trong 1,4-dioxan, 80°C trong 18 giờ. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,44 (1H, s), 8,00 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,60 (1H, s), 4,88 (1H, d), 4,65 (2H, d), 4,00-3,77 (4H, m), 3,55-3,33 (4H, m), 1,84 (2H, d), 1,52 (2H, qd), 1,08 (3H, d). LC-MS: $[M+H]^+ = 403$.

Ví dụ 110: 2-[2-(tert-butoxy)etyl]-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



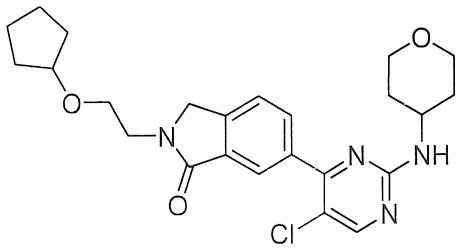
Được điều chế theo quy trình trong ví dụ 102. Phản ứng này được tiến hành trong EtOH:dioxan có tỷ lệ 1:1 ở 80°C trong 18 giờ. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H, br. s), 4,64 (2H, s), 3,83-3,97 (3H, m), 3,65 (2H, t), 3,56 (2H, t), 3,35-3,40 (2H, m), 1,81-1,89 (2H, m), 1,47-1,58 (2H, m), 1,13 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+ = 445$.

Ví dụ 111: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



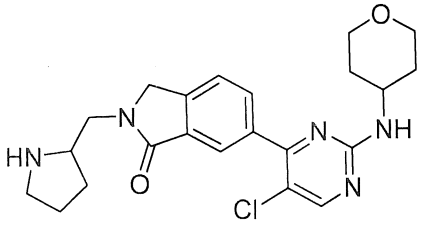
Được điều chế theo quy trình trong ví dụ 102. Phản ứng này được tiến hành trong 1,4-dioxan ở 60°C trong 2 ngày. 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,31 (1H, s), 8,24 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 7,54 (1H, d), 5,16 (1H, d), 4,56 (2H, s), 4,07-3,96 (3H, m), 3,85-3,82 (2H, m), 3,64-3,61 (2H, m), 3,57-3,51 (4H, m), 2,25-2,21 (2H, m), 2,07-1,96 (4H, m), 1,61-1,54 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+ = 456$.

Ví dụ 112: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(xyclopentyloxy)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Được điều chế theo quy trình trong ví dụ 102. Phản ứng này được tiến hành trong EtOH:dioxan có tỷ lệ 1:1 ở 80°C trong 18 giờ. Thêm tiếp oxan-4-amin (1,5 đương lượng) và DIPEA (2,55 đương lượng) sau 18 giờ và khuấy hỗn hợp này trong 24 giờ nữa. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,01 (1H, dd), 7,96 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,67 – 7,52 (1H, m), 4,61 (2H, s), 3,98 – 3,81 (4H, m), 3,68 (2H, t), 3,58 (2H, t), 3,42 – 3,34 (2H, m), 1,85 (2H, br. d), 1,71 – 1,39 (10H, m). LC-MS: $[M+H]^+ = 457$.

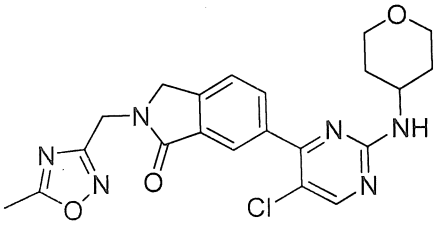
Ví dụ 113: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(pyrolidin-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Xử lý dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 2-[(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)metyl]pyrolidin-1-carboxylat (chế phẩm 163, 35 mg, 0,066 mmol) trong diclometan (1 mL) với TFA (1 mL) và khuấy trong 30 phút. Cô dung dịch này và phân bố phần cặn giữa etyl axetat (5 mL) và dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (5 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (2x 5 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (5 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 0-10% dung

dịch amoniac metanolic 7M trong diclometan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (21 mg, 73%) ở dạng bọt không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,44 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,60 (1H, s), 4,77 - 4,52 (2H, m), 3,97 - 3,81 (3H, m), 3,56 (1H, dd), 3,45 - 3,35 (4H, m), 2,87 - 2,69 (2H, m), 1,90 - 1,31 (9H, m). LC-MS: $[M+H]^+ = 428$.

Ví dụ 114: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

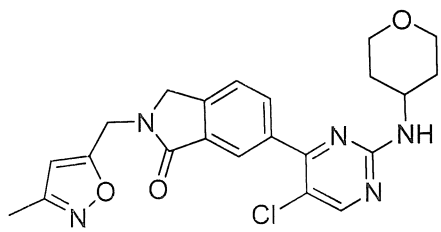


Xử lý dung dịch được khuấy chứa 6-(5-clo-2-{[(2,4-dimetoxyphenyl)metyl](oxan-4-yl)amino}pyrimidin-4-yl)-2-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (11 mg, 0,019 mmol) trong diclometan (1 mL) với TFA (1 mL) và khuấy trong 30 phút. Cô hỗn hợp này trong chân không và hòa tan trong etyl axetat (5 mL), rửa bằng dung dịch natri bicacbonat trong nước bão hòa (5 mL), nước muối (5 mL) và lọc qua cartridge tách pha, sau đó cô. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, metanol 0-5% trong diclometan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (5,7 mg, 68%) ở dạng bột màu vàng. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,63 (1H, s), 4,89 (2H, s), 4,63 (2H, s), 3,98-3,82 (3H, m), 3,43-3,28 (2H, m), 2,57 (3H, s), 1,88-1,80 (2H, m), 1,59-1,45 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+ = 441$.

Các ví dụ 115-117

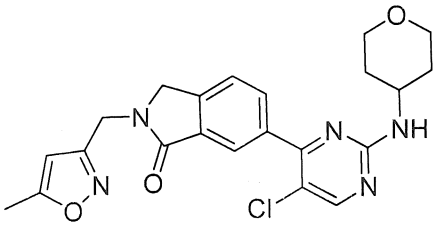
Được điều chế theo quy trình giống/tương tự với quy trình được mô tả ở trên cho ví dụ 114.

Ví dụ 115: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



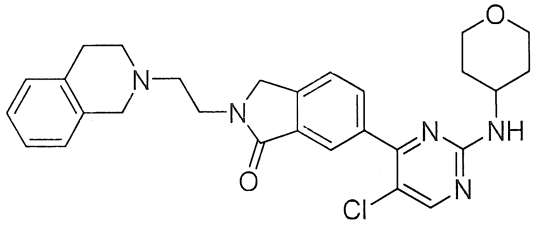
Trong trường hợp này, tinh chế sản phẩm HPLC điều chế pha ngược trên thiết bị Waters XSelect CSH C18 OBD, 130Å, 5 µm, cột 19 mm X 50 mm, sử dụng gradien axetonitril 25 đến 45% trong nước với axit fomic 0,1% cả hai ở tốc độ 28 ml/phút làm chất rửa giải, tiếp theo là làm bay hơi các phân đoạn sạch và đun đồng sôi lần lượng với MeCN và dietyl ete. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,44 (1H, s), 8,05 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H, s), 6,35 (1H, s), 4,89 (2H, s), 4,59 (2H, s), 3,96-3,80 (3H, m), 3,43-3,28 (2H, m), 2,20 (3H, s), 1,89-1,79 (2H, m), 1,60-1,44 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+ = 440$.

Ví dụ 116: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



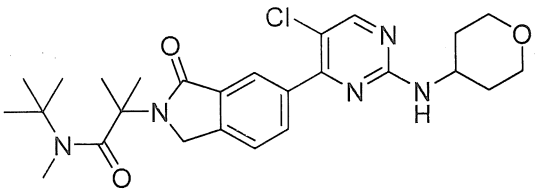
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,44 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s), 6,21 (1H, d), 4,78 (2H, s), 4,56 (2H, s), 3,98-3,82 (3H, m), 3,41-3,34 (2H, m), 2,37 (3H, d), 1,84 (2H, d), 1,60-1,43 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+ = 440$.

Ví dụ 117: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



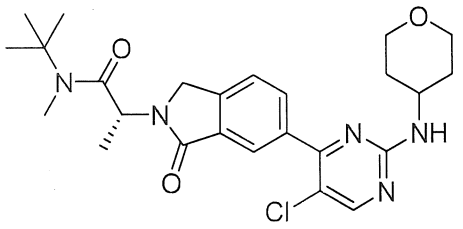
1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,44 (1H, s), 8,00 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,13 – 7,00 (4H, m), 4,65 (2H, s), 3,98 – 3,82 (3H, m), 3,78 (2H, t), 3,66 (2H, s), 3,41 - 3,34 (2H, m), 2,83 - 2,71 (6H, m), 1,88 - 1,78 (2H, m), 1,59 - 1,43 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+ = 504$.

Ví dụ 118: N-tert-butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N,2-dimetylpropanamit



Sản phẩm này được điều chế theo quy trình tương tự/giống quy trình được mô tả trong ví dụ 2. Trong trường hợp này, sau 1 giờ, thêm tiếp N,2-dimetylpropan-2-amin (1,2 đương lượng) vào và khuấy phản ứng này qua đêm. Thêm N,2-dimetylpropan-2-amin (1,2 đương lượng), và HATU (1,1 đương lượng) bổ sung vào và khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ. Thêm 1,2 đương lượng cuối N,2-dimetylpropan-2-amin (1,2 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,44 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,91 - 3,85 (m, 3H), 3,40 - 3,37 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,85 - 1,82 (m, 2H), 1,53 - 1,47 (m, 8H), 1,34 (s, 9H). LC-MS: $[M+H]^+ = 500$.

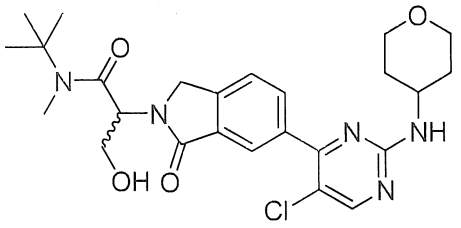
Ví dụ 119: (2R)-N-tert-butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylpropanamit



Sản phẩm này được điều chế theo quy trình tương tự/giống quy trình được mô tả trong ví dụ 2. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,44 (1H, s), 8,04-8,00 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,61 (1H, br. s), 5,26 (1H, q), 4,60 (1H, d), 4,52 (1H, d), 3,98 - 3,79 (3H, m), 3,43-3,30 (2H, m), 2,91 (3H, s), 1,89 - 1,78 (2H, m), 1,60 - 1,45 (2H, m), 1,36-1,32 (12H, m). LC-MS: $[M+H]^+ = 486$.

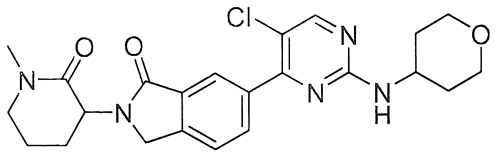
Lưu ý: Sản phẩm này có thể được epime hóa một phần trong phản ứng này như được thể hiện bởi kết quả phân tích HPLC tách các chất đồng phân quang học đối với sản phẩm cuối.

Ví dụ 120: N-tert-butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-metylpropanamit



Thêm TBAF (1M trong THF, 0,055 mL, 0,055 mmol) vào dung dịch chứa (2S)-N-tert-butyl-3-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylpropanamit (chế phẩm 164, 28 mg, 0,045 mmol) trong THF (0,5 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và nước và pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat, sau đó chuyển vào phễu tách. Chiết sản phẩm thô bằng etyl axetat và rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, MeOH 0-10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (13 mg, 55%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,46 (1H, s), 8,03 (1H, d),7,98 (1H, dd), 7,78 (1H, d), 7,63 (1H, br. s), 5,24 (1H, dd), 7,93 (1H, t), 4,61 (2H, s), 3,71-3,97 (5H, m), 3,36-3,41 (2H, m), 2,97 (3H, s), 1,85 (2H, m), 1,53 (2H, m), 1,35 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+ = 502$.

Ví dụ 121: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(1-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

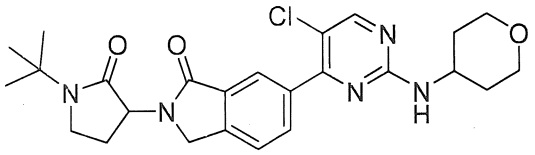


Khử khí bằng khí nitơ hỗn hợp gồm 2,4,5-triclopyrimidin (0,13 mL, 1,17 mmol), 2-(1-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (chế phẩm 109) (288 mg, 0,78 mmol) và kali cacbonat (215 mg, 1,56 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) và nước (0,6 mL) trong 10 phút.

Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (45 mg, 0,039 mmol) vào và gia nhiệt phản ứng đến 100°C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng với etyl axetat (20 mL) và nước (20 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng etyl axetat (2x20 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (25 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong 1,4-dioxan (5 mL) và oxan-4-amin (0,14 mL, 1,4 mmol) và thêm diisopropyletylamin (0,30 mL, 1,70

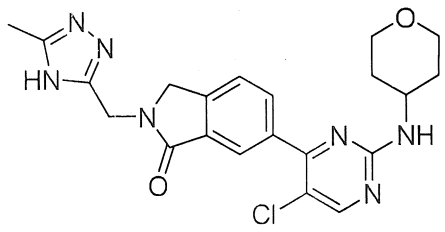
mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 90°C trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước (10 mL) và etyl axetat (10 mL). Chiết pha nước này bằng etyl axetat (2x10 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng axit clohydric 1 M (25 mL). Bazơ hóa pha nước axit bằng dung dịch natri hydroxit 2 M đến độ pH 8 và chiết bằng etyl axetat (3x20 mL). Rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (25 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, metanol 0-10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (80 mg, 25%) bọt màu vàng nhợt. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,63 (1H, s), 4,75 (1H, dd), 4,54 (1H, d), 4,32 (1H, d), 3,98-3,78 (3H, m), 3,41-3,33 (4H, m), 2,85 (3H, s), 2,18-2,04 (1H, m), 2,04-1,93 (3H, m), 1,84 (2H, d), 1,52 (2H, qd). LC-MS: $[M+H]^+ = 456$.

Ví dụ 122: 2-(1-tert-butyl-2-oxopyrolidin-3-yl)-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



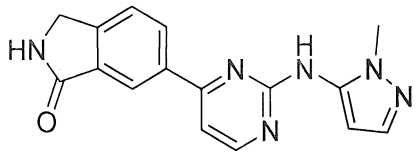
Được điều chế theo ví dụ 121 từ 2-(1-tert-butyl-2-oxopyrolidin-3-yl)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (chế phẩm 108) (150 mg, 0,38 mmol). Hợp chất nêu tại đề mục (96 mg, 50%) thu được bọt màu vàng nhợt. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,64 (1H, s), 4,94 (1H, dd), 4,62 (1H, d), 4,31 (1H, d), 3,99-3,81 (3H, m), 3,59-3,51 (1H, m), 3,49-3,34 (3H, m), 2,30-2,20 (1H, m), 2,15-2,00 (1H, m), 1,84 (2H, d), 1,54 (2H, dt), 1,37 (9H, s). LC-MS: $[M+H]^+ = 484$.

Ví dụ 123: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm trietylamin (0,065 mL, 0,47 mmol), amoni axetat (120 mg, 1,55 mmol) và silica gel (120 mg) vào dung dịch chứa 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetohydrazit (chế phẩm 111) (66 mg, 0,16 mmol) và metyl etanimidothioat hydroiodua (36 mg, 0,16 mmol) trong DMF (2 mL). Gia nhiệt phản ứng ở 120°C trong 2,5 giờ. Làm lạnh phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat (20 mL) và lọc qua xelit. Rửa dịch lọc bằng nước (20 mL) và nước muối (2x20 mL) sau đó làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, metanol 0-10% trong etyl axetat) thu được sản phẩm ở dạng thủy tinh không màu, nghiền sản phẩm này với dietyl ete và làm khô thu được hợp chất nêu tại đề mục (36 mg, 52%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 13,50 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,61 (1H, br. s), 4,74 (2H, s), 4,59 (2H, s), 3,97-3,85 (3H, m), 3,37 (2H, t), 2,29 (3H, s), 1,84 (2H, br. d), 1,57-1,47 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+ = 440$.

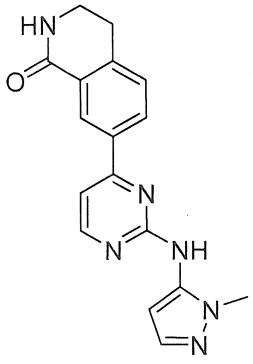
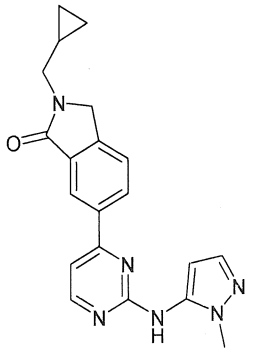
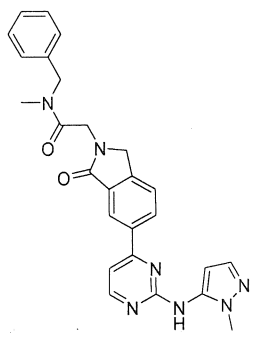
Ví dụ 124: 6-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

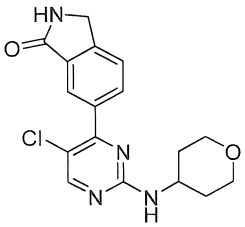
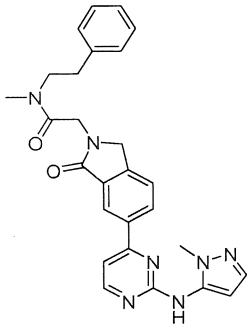
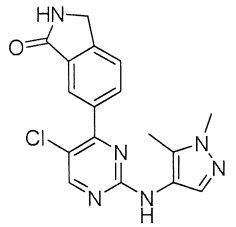


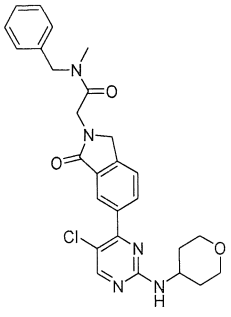
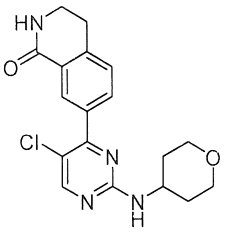
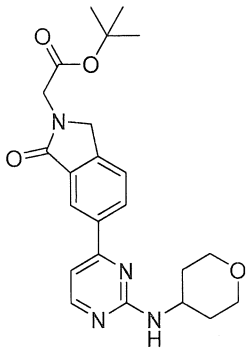
Khử khí bằng khí nitơ hỗn hợp được khuấy chứa 4-clo-N-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrimidin-2-amin (chế phẩm 113) (250 mg, 1,19 mmol, độ tinh khiết 70%), 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (chế phẩm 63) (773 mg, 2,39 mmol), K_2CO_3 (330 mg, 2,39 mmol) và 1,4-dioxan : nước (3 : 1, 4 mL) trong 5 phút. Sau đó thêm $Pd(PPh_3)_4$ (68 mg, 0,06 mmol) vào và gia nhiệt phản ứng trong môi trường khí nitơ ở 90°C trong tổng thời gian là 24 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc (x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế thu được 6-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (46 mg, 12%). ^1H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,54 (1H, d), 8,51 (1H, d), 8,40 (1H, dd), 7,73 (1H, dd), 7,48-7,45 (2H, m), 6,39 (1H, d), 4,56 (2H, s), 3,80 (3H, s). MS: $[M+H]^+ = 307$.

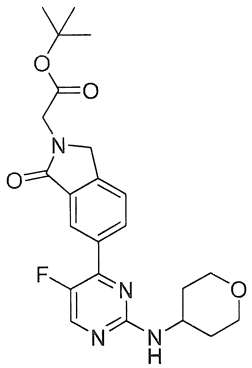
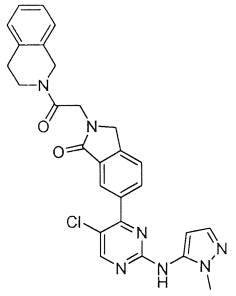
Các ví dụ 125-135

Được điều chế từ borat este tương ứng và 4-clopyrimidin được thế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 124:

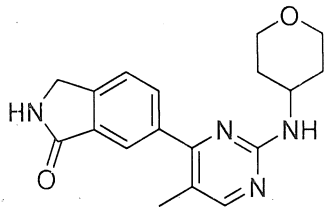
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
125		7-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-on	(Me-d_3-OD): 8,71 (1H, d), 8,48 (1H, d), 8,26 (1H, dd), 7,48-7,45 (2H, m), 7,42 (1H, d), 6,38 (1H, d), 3,79 (3H, s), 3,56 (2H, t), 3,09 (2H, t).	321
126		2-(xyclopropyl metyl)-6-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,52-8,50 (2H, m), 8,38 (1H, dd), 7,73 (1H, dd), 7,48 (1H, d), 7,46 (1H, d), 6,39 (1H, d), 4,72 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,54 (2H, d), 1,20-1,11 (1H, m), 0,68-0,60 (2H, m), 0,44-0,37 (2H, m).	361
127		N-benzyl-N-metyl-2-(6-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit	(Me-d_3-OD): 8,55 (0,6H, d), 8,51 (1,4H, dd), 8,42-8,37 (1H, m), 7,73 (1H, t), 7,52-7,26 (8H, m), 6,39 (1H, d), 4,73 (0,7H, s), 4,70 (1,3H, s), 4,67-4,63 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,09 (2H, s), 2,98 (1H, s).	468

128		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 4,57 (2H, s), 4,12-4,02 (1H, m), 4,02-3,93 (2H, m), 3,59-3,51 (2H, m), 2,02 (2H, dd), 1,69-1,57 (2H, m).	345
129		N-metyl-2-(6-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-phenyletyl) axetamit	(Me-d3-OD): 8,55-8,48 (2H, m), 8,42-8,35 (1H, m), 7,70 (1H, dd), 7,49-7,43 (2H, m), 7,41-7,36 (1H, m), 7,34-7,19 (4H, m), 6,39 (1H, dd), 4,58 (1H, s), 4,52 (1H, s), 4,35 (1H, s), 4,14 (1H, s), 3,80 (1,7H, s), 3,79 (1,3H, s), 3,71 (1H, t), 3,64 (1H, t), 3,07-2,99 (4H, m), 2,89 (1H, t).	482
130		6-{5-clo-2-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d_6): 9,05 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,99 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,50 (1H, s), 4,47 (2H, s), 3,71 (3H, s), 2,18 (3H, s).	355

131		N-benzyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit	(Me-d_3-OD): 8,35 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,13-8,03 (1H, m), 7,76-7,60 (1H, m), 7,44-7,27 (5H, m), 4,72 (2H, d), 4,68-4,63 (4H, m), 4,12-4,02 (1H, m), 3,98 (2H, dt), 3,54 (2H, dt), 3,09 (2H, s), 2,98 (1H, s), 2,01 (2H, d), 1,70-1,56 (2H, m).	504
132		7-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1,2,3,4-tetra hydroisoquinolin-1-on	(DMSO-d_6): 8,42 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,01 (1H, s), 7,86 (1H, dd), 7,59-7,51 (1H, m), 7,45 (1H, d), 3,99-3,83 (3H, m), 3,45-3,37 (4H, m), 2,99 (2H, t), 1,89-1,80 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m).	359
133		tert-butyl 2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat	($CDCl_3$): 8,48 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,29 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 7,06 (1H, d), 4,60 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,24-4,12 (1H, m), 4,07-3,98 (2H, m), 3,66-3,55 (2H, m), 2,11 (2H, d), 1,69-1,55 (2H, m), 1,50 (9H, s).	425

134		tert-butyl 2-(6-{5-flo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat	(Me-d3-OD): 8,49 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,31 (1H, d), 7,73 (1H, d), 4,71-4,62 (2H, m), 4,36 (2H, s), 4,16-4,04 (1H, m), 4,04-3,95 (2H, m), 3,59 (2H, t), 2,04 (2H, d), 1,71-1,57 (2H, m), 1,51 (9H, s).	443
135		6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d3-OD): 8,52 (1H, d), 8,28 (1H, s), 8,13-8,06 (1H, m), 7,42 (1H, d), 7,25-7,13 (5H, m), 6,38-6,33 (1H, m), 4,75-4,64 (6H, m), 3,83 (2H, q), 3,80-3,73 (3H, m), 3,02 (1H, t), 2,90 (1H, t).	514

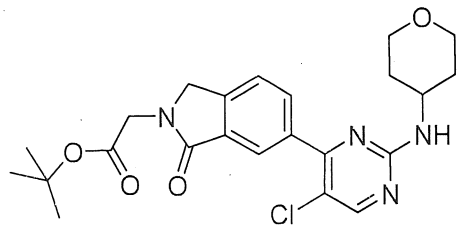
Ví dụ 136: muối 6-{5-metyl-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on format



Khử khí bằng khí nitơ hỗn hợp được khuấy chứa 2,4-diclo-5-metylpyrimidin (157 mg, 0,96 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (chế phẩm 63) (250 mg, 0,96 mmol), K_2CO_3 (266 mg, 1,93 mmol) và 1,4-dioxan : nước (3 : 1, 3 mL) trong 5 phút. Sau đó thêm $Pd(PPh_3)_4$ (55 mg, 0,05 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp ở 80°C trong môi trường khí nitơ trong tổng thời gian là 16 giờ. Để nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và sau đó pha loãng bằng nước. Chiết hỗn hợp này bằng

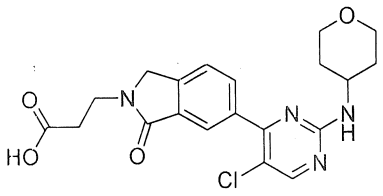
EtOAc (x3) và lọc các lớp hữu cơ gom lại và làm bay hơi trong chân không thu được 6-(2-clo-5-metylpyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on là chất rắn không màu. MS: $[M+H]^+$ = 260/262. Xử lý dung dịch chứa vật liệu này (50 mg, 0,19 mmol) và DIPEA (117 µL, 0,67 mmol) trong 1,4-dioxan khan (1,9 mL) với 4-aminooxan (41 µL, 0,39 mmol) và gắn kín trong lọ nhỏ phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 16 giờ và sau đó để nguội. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc (x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên MgSO, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục (7 mg, 11%) là chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,23 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 4,56 (2H, s), 4,12-4,02 (1H, m), 4,00 (1H, t), 3,97 (1H, t), 3,55 (2H, dt), 2,21 (3H, s), 2,06-1,98 (2H, m), 1,69-1,55 (2H, m). MS: $[M+H]^+$ = 325.

Ví dụ 137: tert-Butyl 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat



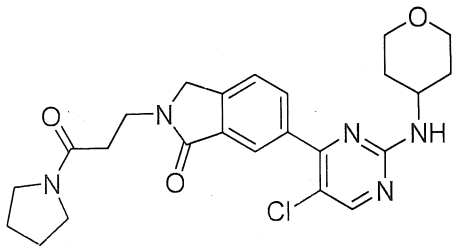
Xử lý dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat (chế phẩm 3) (1,87 g, 6,58 mmol, độ tinh khiết ~60%) và DIPEA (2,865 mL, 16,44 mmol) trong 1,4-dioxan khan (21,9 mL) với 4-aminooxan (0,998 mL, 9,86 mmol) trong môi trường khí nitơ. Gia nhiệt phản ứng đến 90°C trong 16 giờ. Để nguội phản ứng, pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc (x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế ~100 mg một phần cặn bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn không màu (63 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,09 (1H, dd), 7,73 (1H, dd), 4,68 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,12-4,02 (1H, m), 4,02-3,94 (2H, m), 3,60-3,51 (2H, m), 2,05-1,97 (2H, m), 1,69-1,58 (2H, m), 1,51 (9H, s). MS: $[M+H]^+$ = 459.

Ví dụ 138: axit 3-(6-{5-Clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanoic



Xử lý dung dịch được khuấy chứa metyl 3-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat (chế phẩm 125, 550 mg, 1,50 mmol) và DIPEA (785 µL, 4,51 mol) trong 1,4-dioxan khan (7,5 mL) với 4-aminooxan (277 µL, 1,95 mmol). Gia nhiệt phản ứng đến 90°C trong môi trường khí nitơ trong 16 giờ. Để nguội phản ứng và sau đó thêm NaOH (3ml, 1M) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Điều chỉnh độ pH của dung dịch đến ~pH 5 bằng axit xitric (5%, trong nước) trước khi chiết sản phẩm này bằng $CHCl_3$:IPA (3:1, x2). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục (104 mg, 17%) là chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,35 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 4,68 (2H, s), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,92 (4H, m), 3,59-3,51 (2H, m), 2,71 (2H, t), 2,06-1,97 (2H, m), 1,69-1,57 (2H, m). MS: $[M+H]^+ = 417$.

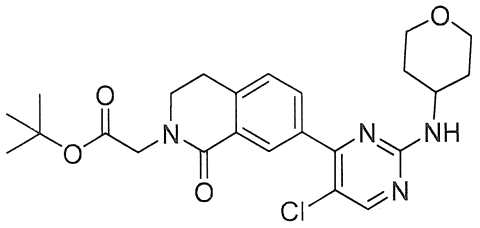
Ví dụ 139: 6-{5-Clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[3-oxo-3-(pyrolidin-1-yl)propyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Xử lý dung dịch được khuấy chứa axit 3-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanoic (ví dụ 138) (99 mg, 0,24 mmol) trong 1,4-dioxan khan: DMF (3 : 1, 3 mL) trong môi trường khí nitơ với DIPEA (62 µL, 0,36 mmol), HBTU (138 mg, 0,36 mmol) và sau đó pyrolidin (25 µL, 0,36 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ (dung dịch trong nước bão hòa). Chiết sản phẩm này bằng EtOAc (x3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục (69 mg, 61%) là chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-

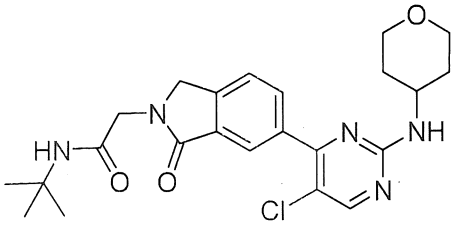
d_3-OD): 8,35 (1H, s), 8,20 (1H, d), 8,05 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 4,69 (2H, s), 4,10-4,03 (1H, m), 4,02-3,94 (4H, m), 3,58-3,51 (4H, m), 3,43 (2H, t), 2,81 (2H, t), 2,05-1,94 (4H, m), 1,93-1,85 (2H, m), 1,70-1,57 (2H, m). MS: $[M+H]^+ = 470$.

Ví dụ 140: tert-Butyl 2-(7-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)axetat



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 137. Tinh chế một phần nhỏ hợp chất thô này (~40 mg) bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục (7 mg) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,43 (1H, d), 8,33 (1H, s), 7,97 (1H, dd), 7,45 (1H, d), 4,28 (2H, s), 4,09-4,04 (1H, m), 3,99 (2H, dd), 3,75 (2H, t), 3,59-3,51 (2H, m), 3,17 (2H, t), 2,01 (2H, s), 1,69-1,56 (2H, m), 1,51 (9H, s). MS: $[M+H]^+ = 473$.

Ví dụ 141: N-tert-Butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

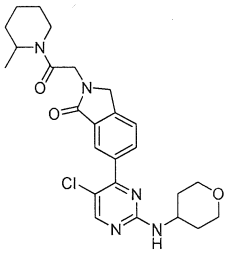
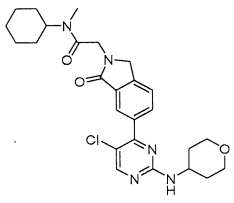


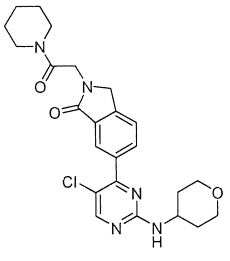
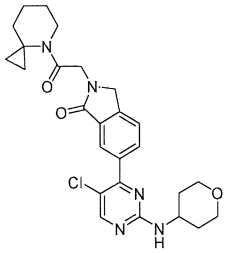
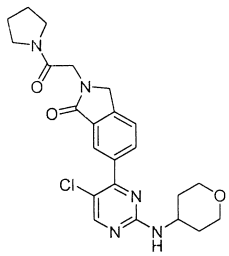
Xử lý dung dịch được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 60 mg, 0,10 mmol, độ tinh khiết 70%) trong 1,4-dioxan khan/DMF (3 : 1, 1,5 mL) trong môi trường khí nitơ với DIPEA (36 µL, 0,21 mmol), HBTU (81 mg, 0,21 mmol) và sau đó tert-butylamin (17 µL, 0,16 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 ngày ở nhiệt độ trong phòng và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc (x3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục (32 mg, 70%) là chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24

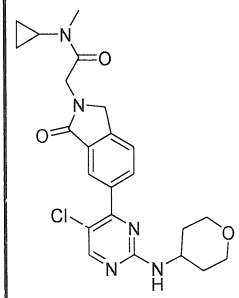
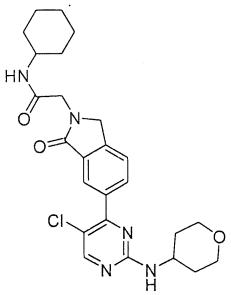
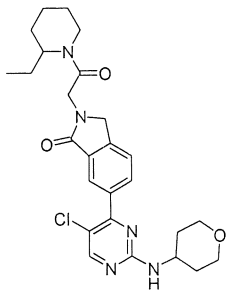
(1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 4,66 (2H, s), 4,28 (2H, s), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,59-3,51 (2H, m), 2,05-1,97 (2H, m), 1,69-1,58 (2H, m), 1,38 (9H, s). MS: $[M+H]^+ = 458$.

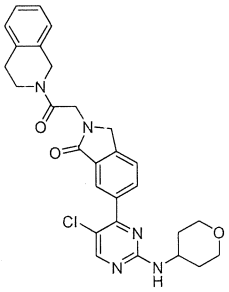
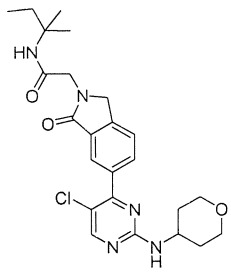
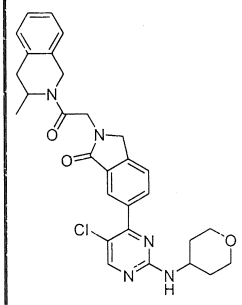
Các ví dụ 142-158

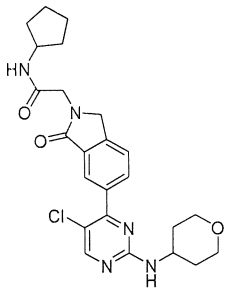
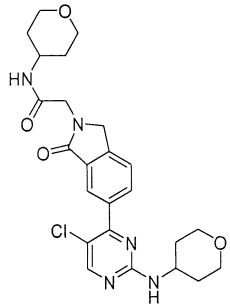
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 141.

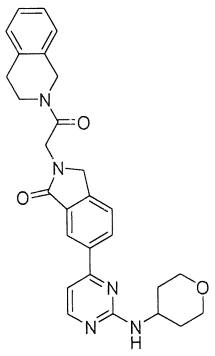
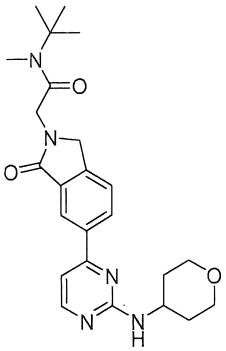
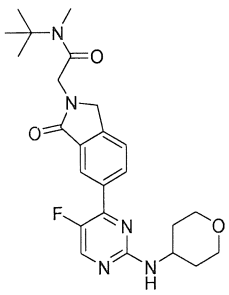
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR Data (400 Mhz)	MS: $[M+H]^+$
142		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2-metylpiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 4,62 (4H, s), 4,44-4,26 (1H, m), 4,11-4,03 (1H, m), 4,03-3,94 (2H, m), 3,86-3,70 (1H, m), 3,55 (2H, dt), 2,05-1,98 (2H, m), 1,86-1,57 (7H, m), 1,40 (2H, d), 1,24 (2H, d).	484
143		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-xyclohexyl-N-metylaxetamit	(Me-d_3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 4,67 (2H, s), 4,62 (1H, s), 4,56 (1H, s), 4,39-4,28 (0,5H, m), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,81-3,70 (0,5H, m), 3,59-3,51 (2H, m), 3,01 (2H, s), 2,88 (1H, s), 2,05-1,98 (2H, m), 1,94-1,77 (3H, m), 1,76-1,33 (8H, m), 1,27-1,15 (1H, m).	498

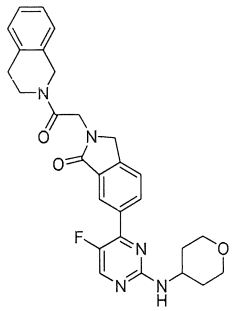
144		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(piperidin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d_6): 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,62-7,55 (1H, m), 4,57 (2H, s), 4,46 (2H, s), 3,99-3,90 (1H, m), 3,87 (2H, d), 3,50-3,42 (4H, m), 3,38 (2H, t), 1,89-1,82 (2H, m), 1,65-1,51 (6H, m), 1,51-1,43 (2H, m).	470
145		2-(2-{4-azaspiro[2.5] octan-4-yl}-2-oxoetyl)-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 4,76-4,62 (4H, m), 4,12-3,95 (4H, m), 3,68-3,59 (1H, m), 3,59-3,51 (2H, m), 2,02 (2H, d), 1,95-1,49 (8H, m), 1,27-0,70 (4H, m).	496
146		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 4,70 (2H, s), 4,51 (2H, s), 4,12-4,02 (1H, m), 4,02-3,96 (2H, m), 3,62 (2H, t), 3,55 (2H, dt), 3,49 (2H, t), 2,11-1,98 (4H, m), 1,98-1,90 (2H, m), 1,69-1,57 (2H, m).	456

147		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-xyclopropyl-N-metylaxetamit	(DMSO-d_6): 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,59 (1H, br s), 4,62-4,58 (4H, m), 3,99-3,91 (1H, m), 3,91-3,84 (2H, m), 3,43-3,38 (2H, m), 2,90-2,81 (4H, m), 1,90-1,81 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m), 0,95-0,83 (4H, m).	456
148		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-xyclohexyl axetamit	(DMSO-d_6): 8,45 (1H, s), 8,04-8,02 (1H, m), 8,01-7,96 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,63-7,54 (1H, m), 4,59 (2H, s), 4,17 (2H, s), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,83 (2H, m), 3,61-3,52 (1H, m), 1,85 (2H, d), 1,79-1,65 (4H, m), 1,61-1,47 (3H, m), 1,31-1,10 (5H, m).	484
149		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2-etylpiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d_6): 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,59 (1H, br s), 4,64-4,38 (4,5H, m), 4,27 (0,5H, d), 3,99-3,83 (3,5H, m), 3,72 (0,5H, d), 3,43-3,35 2,5H, m), 3,14-3,02 (0,5H, m), 1,90-1,22 (12H, m), 0,97-0,85 (1,5H, m), 0,78	498

			(1,5H, t).	
150		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,36 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,11-8,06 (1H, m), 7,74-7,69 (1H, m), 7,25-7,19 (4H, m), 4,73 (1,5H, s), 4,72-4,66 (4,5H, m), 4,11-4,03 (1H, m), 4,03-3,95 (2H, m), 3,89-3,81 (2H, m), 3,55 (2H, dt), 3,03 (1H, t), 2,92 (1H, t), 2,05-1,98 (2H, m), 1,70-1,58 (2H, m).	518
151		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-metylbutan-2-yl)axetamit	(Me-d_3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 4,67 (2H, s), 4,30 (2H, s), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,55 (2H, dt), 2,05-1,98 (2H, m), 1,77 (2H, q), 1,70-1,57 (2H, m), 1,33 (6H, s), 0,91 (3H, t).	472
152	 Muối Format	6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2-[2-(3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-	(Me-d_3-OD): 8,36 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,09 (1H, d), 7,72 (1H, dd), 7,30-7,16 (4H, m), 5,04 (0,5H, d), 4,97-4,90 (0,5H, m), 4,76-4,59 (5H, m), 4,63-4,58 (0,5H, m), 4,35 (0,5H, d), 4,12-4,02 (1H, m), 4,02-	532

		isoindol-1-on	3,94 (2H, m), 3,59-3,51 (2H, m), 3,30-3,23 (0,5H, m), 3,17-3,07 (0,5H, m), 2,83-2,68 (1H, m), 2,02 (2H, d), 1,69-1,58 (2H, m), 1,27 (1,5H, d), 1,12 (1,5H, d).	
153		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-xyclopentyl axetamit	(Me-d_3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 4,68 (2H, s), 4,32 (2H, s), 4,21-4,13 (1H, m), 4,10-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,55 (2H, dt), 2,05-1,92 (4H, m), 1,80-1,69 (2H, m), 1,69-1,57 (4H, m), 1,57-1,48 (2H, m).	470
154		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(oxan-4-yl) axetamit	(Me-d_3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 4,68 (2H, s), 4,35 (2H, s), 4,10-4,02 (1H, m), 4,02-3,91 (5H, m), 3,59-3,45 (4H, m), 2,05-1,98 (2H, m), 1,91-1,83 (2H, m), 1,69-1,53 (4H, m).	486

155		6-{2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(CDCl3): 8,49 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,29 (1H, d), 7,56 (1H, t), 7,26-7,20 (2H, m), 7,20-7,12 (2H, m), 7,06 (1H, d), 5,19 (1H, d), 4,76 (2H, s), 4,66 (2H, d), 4,59 (2H, d), 4,26-4,14 (1H, m), 4,08-3,99 (2H, m), 3,90-3,80 (2H, m), 3,67-3,56 (2H, m), 2,99-2,87 (2H, m), 2,12 (2H, d), 1,79 (2H, s), 1,71-1,56 (2H, m).	484
156		N-tert-butyl-N-metyl-2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit	(CDCl3): 8,48 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,29 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 7,07 (1H, d), 5,13 (1H, d), 4,65 (2H, s), 4,44 (2H, s), 4,28-4,13 (1H, m), 4,11-3,98 (2H, m), 3,69-3,56 (2H, m), 3,01 (3H, s), 2,22-2,04 (2H, m), 1,66-1,60 (2H, m), 1,45 (9H, s).	438
157		N-tert-butyl-2-(6-{5-flo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl axetamit	(Me-d3-OD): 8,51 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,31 (1H, d), 7,73 (1H, d), 4,65 (2H, s), 4,52 (2H, s), 4,17-4,05 (1H, m), 4,05-3,93 (2H, m), 3,66-3,54 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,05 (2H, d), 1,74-1,54 (2H, m), 1,46	456

			(9H, s).	
158		6-{5-flo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(CDCl3): 8,58 (1H, s), 8,30-8,25 (2H, m), 7,63-7,54 (1H, m), 7,25-7,15 (4H, m), 4,76 (2H, s), 4,67 (2H, d), 4,59 (2H, d), 4,12-3,99 (3H, m), 3,89-3,81 (2H, m), 3,64-3,56 (2H, m), 2,98-2,89 (2H, m), 2,10 (2H, d), 1,66-1,60 (2H, m).	502

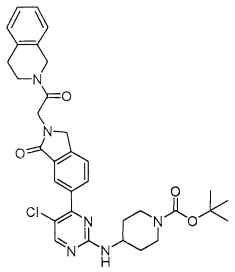
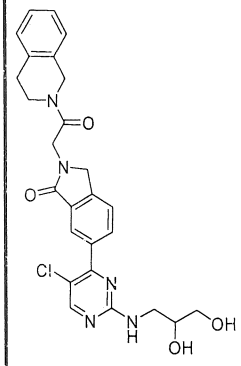
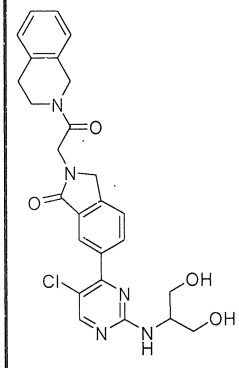
Các ví dụ 159-179

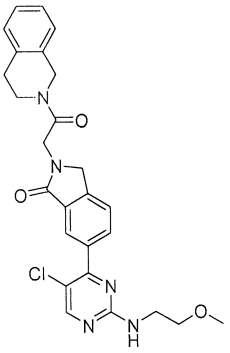
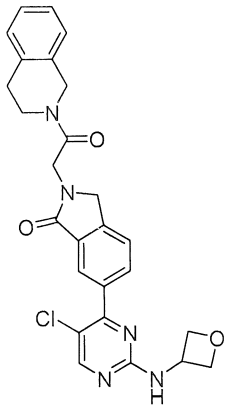
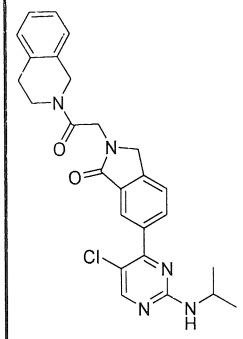
Các chế phẩm trong các ví dụ này được tổng hợp theo quy trình dưới đây.

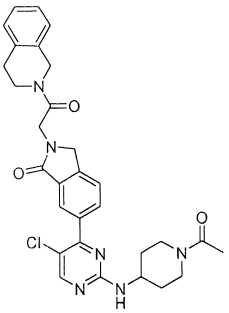
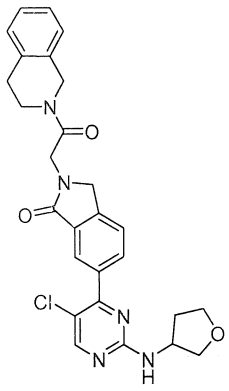
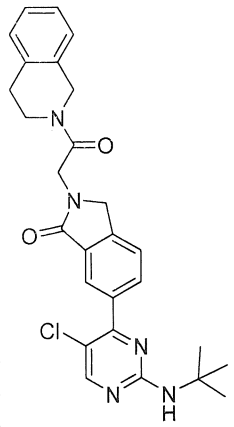
Phản ứng chuyển vị S_NAR tổng quát.

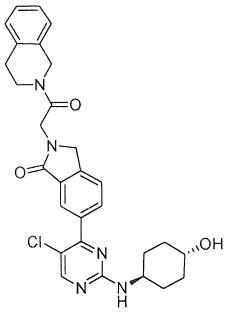
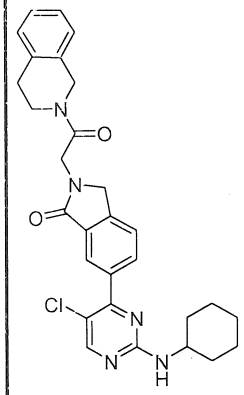
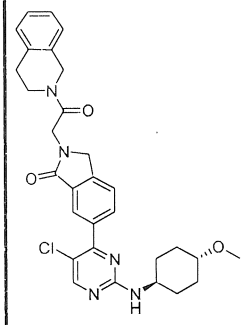
Khuấy hỗn hợp gồm 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (chế phẩm 128, 130 mg, 0,29 mmol), amin (0,57 mmol) và DIPEA (0,100 µL, 0,57 mmol) trong 1,4-dioxan khan (2,0 mL) trong lọ nhỏ phản ứng ở 90°C trong 16 giờ. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó pha loãng bằng nước. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc (x3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước và nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế thu được sản phẩm.

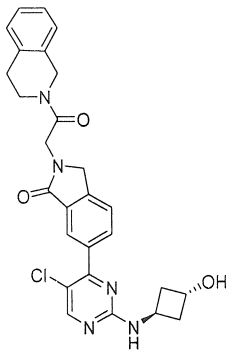
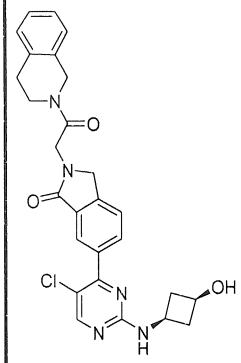
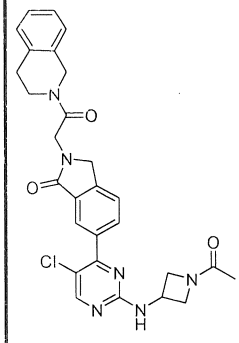
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

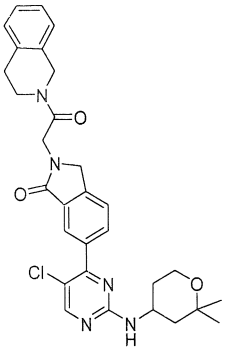
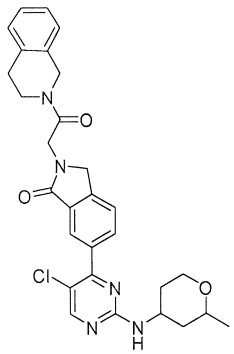
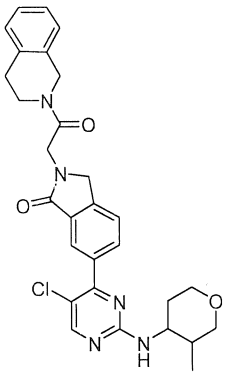
159		tert-butyl 4-[(5-clo-4-{3-oxo-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}pyrimidin-2-yl)amino]piperidin-1-carboxylat	(Me-d_3-OD): 8,36 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,08 (1H, d), 7,74-7,69 (1H, m), 7,24-7,17 (4H, m), 4,75-4,62 (6H, m), 4,09-3,99 (3H, m), 3,89-3,79 (2H, m), 3,06-2,89 (4H, m), 2,05 (1H, d), 2,01 (1H, s), 1,50-1,46 (11H, m).	615
160		6-{5-clo-2-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,38 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,13-8,07 (1H, m), 7,75-7,69 (1H, m), 7,24-7,19 (4H, m), 4,76-4,65 (6H, m), 3,89-3,81 (3H, m), 3,66-3,54 (3H, m), 3,47 (1H, dd), 3,03 (1H, t), 2,92 (1H, t).	508
161		6-{5-clo-2-[(1,3-dihydroxypropan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,38 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,13-8,08 (1H, m), 7,75-7,69 (1H, m), 7,24-7,19 (4H, m), 4,74-4,66 (6H, m), 4,21-4,14 (1H, m), 3,85 (2H, q), 3,78-3,74 (4H, m), 3,03 (1H, t), 2,92 (1H, t).	508

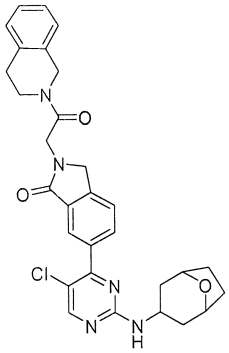
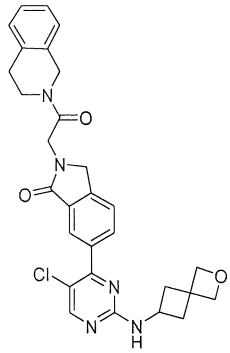
162		6-{5-clo-2-[(2-metoxyetyl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,36 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,12-8,07 (1H, m), 7,72 (1H, dd), 7,24-7,19 (4H, m), 4,75-4,66 (6H, m), 3,88-3,82 (2H, m), 3,63-3,58 (4H, m), 3,40 (3H, s), 3,03 (1H, t), 2,92 (1H, t).	492
163		6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,39 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,12-8,07 (1H, m), 7,72 (1H, dd), 7,21 (4H, d), 5,13-5,06 (1H, m), 4,96 (2H, t), 4,77-4,63 (8H, m), 3,88-3,81 (2H, m), 3,04 (1H, t), 2,92 (1H, t).	490
164		6-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,34 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,09 (1H, d), 7,71 (1H, dd), 7,25-7,15 (4H, m), 4,75-4,63 (6H, m), 4,21-4,11 (1H, m), 3,89-3,80 (2H, m), 3,03 (1H, t), 2,92 (1H, t), 1,26 (6H, d).	476

165		6-{2-[(1-axetylpiperidin-4-yl)amino]-5-clopyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,37 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,12-8,07 (1H, m), 7,72 (1H, dd), 7,24-7,17 (4H, m), 4,75-4,66 (6H, m), 4,48-4,40 (1H, m), 4,15-4,07 (1H, m), 3,94 (1H, d), 3,88-3,81 (2H, m), 3,30-3,26 (1H, m), 3,03 (1H, t), 2,97-2,86 (2H, m), 2,18-2,06 (5H, m), 1,53 (2H, d).	559
166		6-{5-clo-2-[(oxolan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,38 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,13-8,08 (1H, m), 7,75-7,69 (1H, m), 7,24-7,18 (4H, m), 4,74-4,66 (6H, m), 4,59-4,52 (1H, m), 4,04-3,96 (2H, m), 3,89-3,82 (3H, m), 3,74 (1H, dd), 3,03 (1H, t), 2,92 (1H, t), 2,37-2,27 (1H, m), 2,04-1,95 (1H, m).	504
167		6-[2-(tert-butylamino)-5-clopyrimidin-4-yl]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,34 (1H, s), 8,30-8,23 (1H, m), 8,12-8,05 (1H, m), 7,75-7,68 (1H, m), 7,25-7,16 (4H, m), 4,77-4,63 (6H, m), 3,88-3,80 (2H, m), 3,03 (1H, t), 2,92 (1H, t), 1,48 (9H, s).	490

168		6-(5-clo-2-{[trans-4-hydroxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d_6): 8,43 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,99 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,21 (4H, d), 4,76 (1H, s), 4,63 (1H, s), 4,59 (4H, s), 4,50 (1H, s), 3,77 (1H, t), 3,73-3,61 (2H, m), 3,44-3,35 (1H, m), 2,94 (1H, t), 2,82 (1H, t), 1,88 (4H, dd), 1,37-1,18 (4H, m).	532
169		6-[5-clo-2-(xyclohexylamino)pyrimidin-4-yl]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,33 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,10-8,05 (1H, m), 7,74-7,68 (1H, m), 7,24-7,17 (4H, m), 4,75-4,62 (6H, m), 3,88-3,79 (3H, m), 3,03 (1H, t), 2,92 (1H, t), 2,07-2,00 (2H, m), 1,85-1,76 (2H, m), 1,73-1,62 (1H, m), 1,46-1,28 (5H, m).	516
170		6-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d_6): 8,43 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,53-7,42 (1H, m), 7,21 (4H, d), 4,76 (1H, s), 4,63 (1H, s), 4,59 (4H, s), 3,77 (1H, t), 3,74-3,64 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,17-3,05 (1H, m), 2,94 (1H, t), 2,82 (1H, t), 2,06-1,91 (4H, m), 1,39-1,28 (2H, m), 1,26-1,15 (2H, m).	546

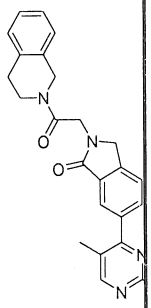
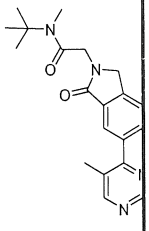
171		6-(5-clo-2-{[trans-3-hydroxyxyclobutyl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d_6): 8,44 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,03-7,97 (1H, m), 7,89-7,84 (1H, m), 7,75 (1H, d), 7,25-7,18 (5H, m), 4,97 (1H, d), 4,64-4,57 (6H, m), 4,37-4,28 (2H, m), 3,77 (1H, t), 3,70 (1H, t), 2,94 (1H, t), 2,82 (1H, t), 2,28-2,21 (2H, m), 2,19-2,12 (2H, m).	504
172		6-(5-clo-2-{[cis-3-hydroxyxyclobutyl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d_6): 8,42 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,02-7,96 (1H, m), 7,84-7,77 (1H, m), 7,75 (1H, d), 7,21 (4H, d), 4,77 (1H, s), 4,60 (6H, d), 3,88-3,75 (3H, m), 3,70 (1H, t), 2,94 (1H, t), 2,85-2,78 (1H, m), 2,63-2,54 (1H, m), 1,89-1,79 (2H, m).	[M-H] ion 502
173		6-{2-[(1-axetylazetidin-3-yl)amino]-5-clopyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d_6): 8,51 (1H, s), 8,23 (1H, br s), 8,07 (1H, s), 8,01 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,25-7,19 (4H, m), 4,77 (0,8H, s), 4,63 (1,2H, s), 4,62-4,54 (5H, m), 4,40 (1H, t), 4,12 (1H, t), 4,03 (1H, dd), 3,87-3,80 (1H, m), 3,77 (1H, t), 3,70 (1H, t), 2,94 (1H, t), 2,82 (1H, t), 1,76 (3H, s).	531

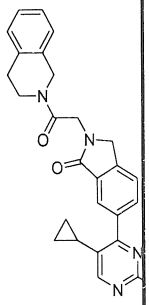
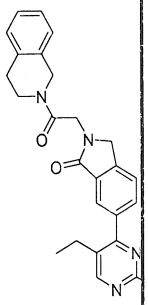
174		6-{5-clo-2-[(2,2-dimetyloxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,36 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,13-8,07 (1H, m), 7,75-7,68 (1H, m), 7,24-7,17 (4H, m), 4,75-4,66 (6H, m), 4,30-4,20 (1H, m), 3,88-3,77 (4H, m), 3,03 (1H, t), 2,92 (1H, t), 2,04-1,95 (2H, m), 1,56-1,46 (1H, m), 1,46-1,33 (1H, m), 1,32 (3H, s), 1,26 (3H, s).	546
175		6-{5-clo-2-[(2-metyloxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,38 (0,7H, s), 8,35 (0,3H, s), 8,26 (0,7H, s), 8,24 (0,3H, s), 8,12-8,06 (1H, m), 7,71 (1H, dd), 7,24-7,16 (4H, m), 4,76-4,62 (6H, m), 4,32-4,25 (0,7H, m), 4,11-3,97 (0,7H, m), 3,94-3,78 (4,3H, m), 3,61-3,49 (0,7H, m), 3,03 (1H, t), 2,91 (1H, t), 2,10-1,98 (0,8H, m), 1,96-1,79 (2,2H, m), 1,67-1,58 (0,7H, m), 1,52 (0,3H, dd), 1,21 (0,9H, d), 1,18 (2,1H, d).	532
176		6-{5-clo-2-[(3-metyloxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-	(Me-d_3-OD): 8,37 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,12-8,05 (1H, m), 7,72 (1H, dd), 7,25-7,16 (4H, m), 4,76-4,63 (6H, m), 4,32-4,24 (0,5H, m), 4,03-3,75 (4,5H, m), 3,73-3,57 (1,5H, m),	532

		dihydro-1H-isoindol-1-on	3,57-3,48 (0,5H, m), 3,03 (1H, t), 2,92 (1H, t), 2,26-2,17 (0,5H, m), 2,04-1,98 (0,5H, m), 1,96-1,85 (0,5H, m), 1,85-1,70 (1H, m), 1,66-1,55 (0,5H, m), 1,02 (1,5H, d), 0,92 (1,5H, d).	
177		6-[5-clo-2-({8-oxabixyclo[3.2.1]octan-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,35 (1H, br s), 8,28-8,24 (1H, m), 8,12-8,07 (1H, m), 7,75-7,69 (1H, m), 7,21 (4H, d), 4,74-4,67 (6H, m), 4,45 (2H, s), 4,41-4,32 (1H, m), 3,88-3,82 (2H, m), 3,03 (1H, t), 2,92 (1H, t), 2,03-1,90 (6H, m), 1,73-1,63 (2H, m).	[M-H] 542
178		6-[5-clo-2-({2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(Me-d_3-OD): 8,34 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,11-8,06 (1H, m), 7,74-7,68 (1H, m), 7,24-7,17 (4H, m), 4,78 (2H, s), 4,73 (1H, s), 4,72-4,61 (7H, m), 4,30-4,20 (1H, m), 3,85 (2H, q), 3,03 (1H, t), 2,92 (1H, t), 2,78-2,70 (2H, m), 2,28-2,20 (2H, m).	530

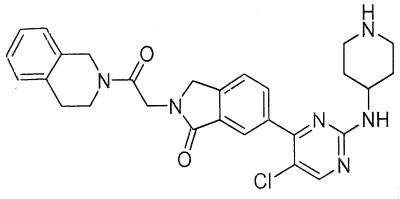
Các ví dụ 179-182

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với các ví dụ 159-179 từ các 2-clopyrimidin tương ứng (các chế phẩm 129-132) và các amin.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: [M+H]$^+$
79		6-{5-metyl-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(CDCl3): 8,22 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,85-7,72 (1H, m), 7,56 (1H, t), 7,25-7,15 (4H, m), 4,76 (2H, s), 4,66 (2H, d), 4,59 (2H, d), 4,21-4,06 (1H, m), 4,04-3,97 (2H, m), 3,89-3,82 (2H, m), 3,62-3,53 (2H, m), 2,98-2,90 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,12-2,05 (2H, m), 1,64-1,59 (2H, m).	98
80		N-tert-butyl-N-metyl-2-(6-{5-metyl-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit	(CDCl3): 8,16 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,75 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 4,64 (2H, s), 4,44 (2H, s), 4,09 (1H, d), 4,04-3,76 (2H, m), 3,62-3,37 (2H, m), 3,05-2,90 (3H, m), 2,20 (3H, s), 2,13-2,01 (2H, m), 1,71-1,56 (2H, m), 1,44 (9H, s).	52

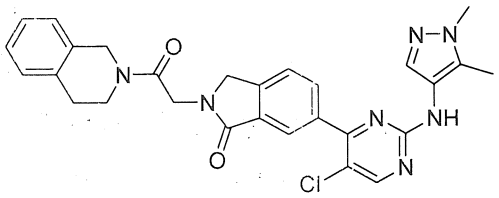
81		6-{5-xyclopropyl-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(CDCl3): 8,27 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,70-7,65 (1H, m), 7,59-7,54 (1H, m), 7,25-7,13 (4H, m), 4,76 (2H, s), 4,72-4,63 (2H, m), 4,60 (2H, d), 4,16-4,06 (1H, m), 4,05-3,96 (2H, m), 3,90-3,75 (2H, m), 3,62-3,52 (2H, m), 3,00-2,89 (2H, m), 2,11-2,03 (2H, m), 1,90-1,79 (1H, m), 1,68-1,55 (2H, m), 0,93-0,81 (2H, m), 0,56-0,49 (2H, m).	60
82		6-{5-etyl-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(CDCl3): 8,27 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,73-7,68 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,26-7,14 (4H, m), 4,76 (2H, s), 4,66 (2H, d), 4,59 (2H, d), 4,22-4,04 (1H, m), 4,04-3,97 (2H, m), 3,89-3,81 (2H, m), 3,61-3,52 (2H, m), 2,98-2,89 (2H, m), 2,57 (2H, q), 2,12-2,04 (2H, m), 1,61-1,52 (2H, m), 1,09 (3H, t).	12

Ví dụ 183: 6-{5-clo-2-[(piperidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Hydroclorua



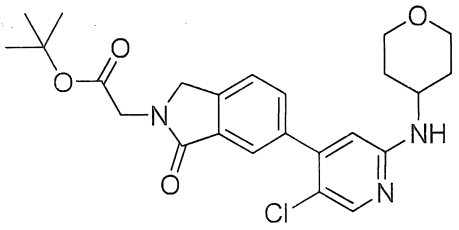
Được điều chế theo quy trình tổng quát trên đây với bước khử bổ sung dưới đây. Khuấy hỗn hợp gồm tert-butyl 4-[(5-clo-4-{3-oxo-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}pyrimidin-2-yl)amino]piperidin-1-carboxylat (~80 mg, 0,13 mmol), EtOAc bão hòa với HCl (2 mL) và MeOH (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó cô đến khi khô trong chân không. Sau đó thêm EtOAc vào và tách kết tủa mới bằng cách lọc và sau đó tái hòa tan trong MeOH. Tái bay hơi dung dịch này trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục ở dạng muối HCl (74 mg, 102%) ở dạng chất rắn màu vàng rất nhợt. MS: $[M+H]^+ = 517$.

Ví dụ 184: 6-{5-Clo-2-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



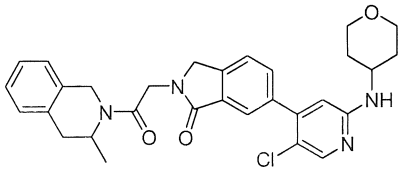
Khử khí bằng khí nitơ hỗn hợp được khuấy chứa 4,5-diclo-N-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (chế phẩm 122, 233 mg, 0,27 mmol, độ tinh khiết 70%), 2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (chế phẩm 128, 112 mg, 0,18 mmol) và K_2CO_3 (50 mg, 0,36 mmol) trong 1,4-dioxan : nước (3 : 1, 2 mL) trong 10 phút. Sau đó thêm $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg, 0,0,01 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp ở 90°C trong môi trường khí nitơ trong tổng thời gian là 16 giờ. Để nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và sau đó pha loãng bằng nước. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc (x3) và rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục (45 mg, 47%) là chất rắn màu vàng nhợt. ^1H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,40 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,09 (1H, d), 7,74-7,66 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,25-7,19 (4H, m), 4,77-4,63 (6H, m), 3,84 (2H, q), 3,79 (3H, s), 3,03 (1H, t), 2,92 (1H, t), 2,25 (3H, s). MS: $[M+H]^+ = 528$.

Ví dụ 185: tert-Butyl 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat



Khử khí bằng khí nitơ hỗn hợp được khuấy chứa 4-bromo-5-clo-N-(oxan-4-yl)pyridin-2-amin (chế phẩm 135, 310 mg, 1,06 mmol), tert-butyl 2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]axetat (chế phẩm 2, 397 mg, 1,06 mmol) và K_2CO_3 (294 mg, 2,13 mmol) trong 1,4-dioxan/nước (3 : 1, 4 mL) trong 10 phút. Sau đó thêm $Pd(PPh_3)_4$ (61 mg, 0,05 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp ở 90°C trong môi trường khí nitơ trong tổng thời gian là 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc (x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế xấp xỉ 40 mg phần cặn bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục (10 mg) là chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,05 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,73 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 6,57 (1H, s), 4,66 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,02-3,93 (3H, m), 3,61-3,53 (2H, m), 2,05-1,97 (2H, m), 1,62-1,53 (2H, m), 1,51 (9H, s). MS: $[M+H]^+ = 458$.

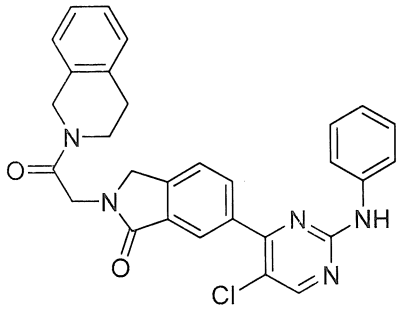
Ví dụ 186: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-2-[2-(3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Xử lý dung dịch được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (chế phẩm 136, 130 mg, 0,32 mmol) trong 1,4-dioxan khan (3,2 mL) trong môi trường khí nitơ với DIPEA (113 µL, 0,65 mmol), HBTU (250 mg, 0,65 mmol) và sau đó 3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin (71 mg, 0,49 mmol). Sau 16 giờ, pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc (x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu tại đề mục (57 mg, 34%) là chất rắn không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8,05 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,74-7,67 (2H, m), 7,23 (4H, d), 6,57 (1H, s), 5,04 (1H, d), 4,73-4,64 (5H, m), 4,64-4,60

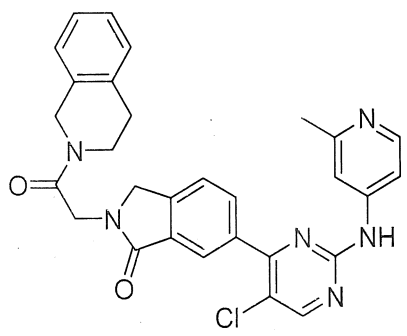
(1H, m), 4,38-4,31 (1H, m), 3,99 (3H, d), 3,60-3,54 (4H, m), 3,17-3,08 (1H, m), 2,82-2,69 (1H, m), 2,01 (2H, d), 1,62-1,50 (2H, m), 1,27 (2H, d), 1,12 (2H, d). MS: $[M+H]^+$ = 531.

Ví dụ 187: 6-[5-clo-2-(phenylamino)pyrimidin-4-yl]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



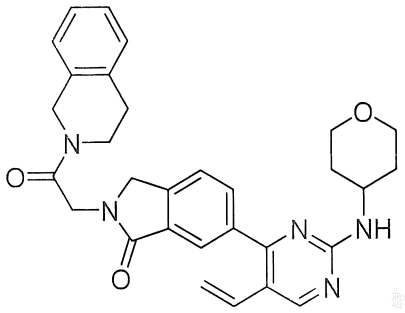
Thêm kali cacbonat (69 mg, 0,5 mmol) vào dung dịch chứa anilin (0,035 mL, 0,38 mmol) và 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (chế phẩm 128, 113 mg, 0,25 mmol) trong MeCN (2 mL). Sục nitơ qua hỗn hợp này trong 5 phút, trước khi thêm XPhos (9 mg, 0,013 mmol) và bis (dibenzylidenaxeton)paladi (7 mg, 0,013 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp tạo thành dưới điều kiện chiếu vi sóng đến 150 °C trong 30 phút. Phân bố hỗn hợp này giữa nước (10 mL) và EtOAc (3 x 10 mL). Làm khô các pha hữu cơ gom lại ($MgSO_4$) và làm bay hơi trong chân không và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế (phương pháp axit) thu được hợp chất nêu tại đề mục (9 mg, 7%). 1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,51 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,16 (1H, dd), 7,71 (1H, s), 7,45 (1H, dd), 7,37-7,25 (3H, m), 7,24-7,19 (4H, m), 7,01 (1H, t), 5,50 (2H, s), 4,69 (4H, d), 3,84 (2H, q), 3,03 (1H, t), 2,91 (1H, t). MS: $[M+H]^+$ = 510.

Ví dụ 188: 6-{5-clo-2-[(2-metylpyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



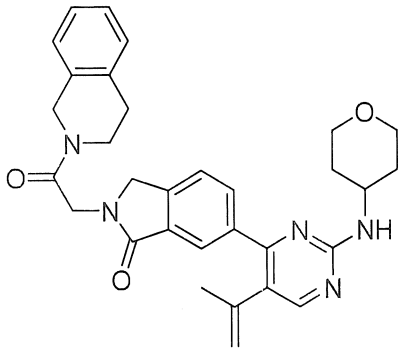
Được điều chế từ 4,5-diclo-N-(2-metylpyridin-4-yl)pyrimidin-2-amin (chế phẩm 139) và 2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (chế phẩm 128) sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 124. 1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,75 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,29 (1H, d), 8,22 (1H, d), 7,99-7,88 (2H, m), 7,78 (1H, dd), 7,27-7,14 (4H, m), 4,77-4,63 (6H, m), 3,89-3,80 (2H, m), 3,04 (1H, t), 2,92 (1H, t), 2,69-2,54 (3H, m). MS: $[M+H]^+ = 525$.

Ví dụ 189: 6-{2-[(oxan-4-yl)amino]-5-(etenyl)pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



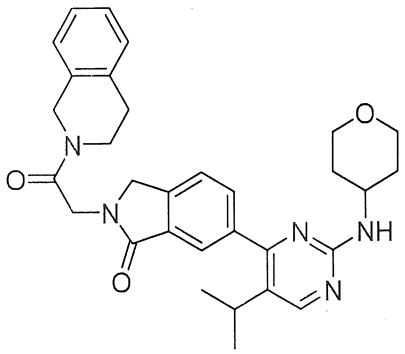
Khử khí bằng cách sục khí nitơ qua dung dịch chứa 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (ví dụ 150, 52 mg, 0,1 mmol), kali vinyltrifloborat (16 mg, 0,12 mmol) và xezi florua (30 mg, 0,2 mmol) trong DME (1 mL) và nước (1 mL) trong 5 phút. Thêm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (8 mg, 0,01 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp tạo thành bằng cách chiếu vi sóng ở 140 °C trong 20 phút. Phân bố hỗn hợp này giữa nước (10 mL) và EtOAc (3 x 10 mL). Làm khô các pha hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), làm bay hơi trong chân không và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế (phương pháp bazơ). Nghiền nhỏ chất rắn tạo thành với MeOH và Et_2O thu được hợp chất nêu tại đề mục (2 mg, 4%). 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,55 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,86-7,78 (1H, m), 7,55 (1H, t), 7,25-7,15 (4H, m), 6,58 (1H, dd), 5,61 (1H, d), 5,17 (1H, d), 4,76 (2H, s), 4,66 (2H, d), 4,58 (2H, d), 4,22-4,09 (1H, m), 4,01 (2H, d), 3,89-3,80 (2H, m), 3,64-3,44 (2H, m), 3,01-2,87 (2H, m), 2,09 (2H, d), 1,67-1,52 (2H, m). MS: $[M+H]^+ = 510$.

Ví dụ 190: 6-{2-[(oxan-4-yl)amino]-5-(prop-1-en-2-yl)pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Được điều chế theo cách tương tự với quy trình trong ví dụ 190 bằng cách sử dụng kali isopropenyl trifloborat. 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,37-8,04 (2H, m), 7,52 (2H, s), 7,34-6,99 (4H, m), 6,22-5,90 (1H, m), 5,12 (1H, d), 4,95-4,49 (6H, m), 4,15 (1H, s), 4,01 (2H, s), 3,84 (2H, s), 3,58 (2H, s), 2,94 (2H, d), 2,07 (2H, s), 1,86-1,48 (5H, m). MS: $[M+H]^+ = 524$.

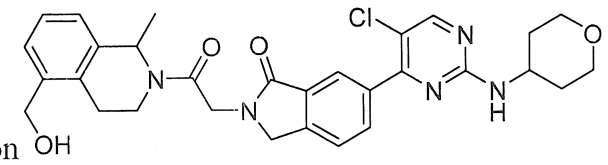
Ví dụ 191: 6-{2-[(oxan-4-yl)amino]-5-(propan-2-yl)pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Xử lý dung dịch chứa 6-{2-[(oxan-4-yl)amino]-5-(prop-1-en-2-yl)pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (ví dụ 190, 30 mg, 0,057 mmol) trong MeOH (3 mL) với paladi trong cacbon (10 % trọng lượng) (5 mg, 0,005 mmol) và lắc trong môi trường khí hydro trong 96 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Xelit, rửa bằng MeOH và cô. Tái hòa tan phần cặn trong MeOH và rót vào cartridge trao đổi ion SCX. Rửa cartridge bằng MeOH và pha loãng sản phẩm bằng dung dịch amoniac 2M trong MeOH. Loại bỏ dung môi trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,5 mg, 5%). 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,37 (1H, s), 7,98-7,93 (1H, m), 7,70-7,61 (1H, m), 7,55 (1H, t), 7,25-7,14 (4H, m), 4,76 (2H, s), 4,66 (2H, d), 4,58

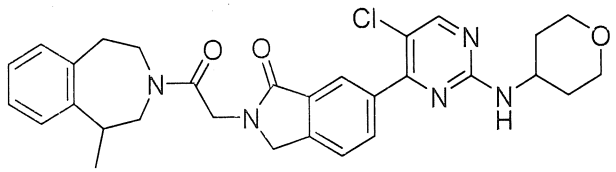
(2H, d), 4,20-4,04 (1H, m), 4,04-3,94 (2H, m), 3,91-3,77 (2H, m), 3,63-3,50 (2H, m), 3,10-2,87 (3H, m), 2,14-2,02 (2H, m), 1,65-1,49 (2H, m), 1,32-1,16 (6H, m). MS: $[M+H]^+ = 526$.

Ví dụ 192: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm TBAF (1M trong THF) (0,588 ml, 0,588 mmol) vào dung dịch chứa 2-[2-(5-{[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]metyl}-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxoetyl]-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (390 mg, 0,490 mmol) trong THF (5 ml, 61,0 mmol) và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa và nước (15 ml) và pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (30 ml). Tách các lớp này ra và chiết tiếp pha nước này bằng EtOAc (2 x 20 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (15 ml), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0 - 8% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (170 mg, 0,299 mmol, 61,1%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, 297K, DMSO-d6) δ 8,45 (s (br), 1H), 8,04 (m, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 7,12-7,31 (m, 3H), 5,44 (q, 0,7H), 5,23 (q, 0,3 H), 5,07-5,13 (m, 1H), 4,41-4,71 (m, 6H), 3,82-4,06 (m, 4H), 3,47-3,57 (m, 0,7H), 3,33-3,42 (m, 2H), 3,03-3,13 (m, 0,3H), 2,73-2,96 (m, 1,4H), 2,60-2,71 (m, 0,6H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,47-1,61 (m, 2,9H), 1,40 (d, 2,1H). LC-MS: $[M+H]^+ = 562$.

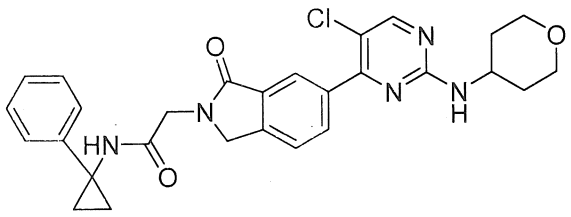
Ví dụ 193: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(1-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Được điều chế theo ví dụ 2 bằng cách sử dụng diisopropyletylamin làm bazơ và DMF làm dung môi. Sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế (phương

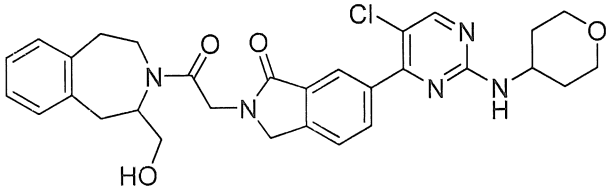
pháp Bazơ) (0,007 g, hiệu suất 11,6%) trong trường hợp này. 1H NMR (400 MHz, 297K, DMSO-d6) δ 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 7,22 – 7,06 (4H, m), 4,64 – 4,52 (1H, m), 4,51 – 4,37 (3H, m), 3,99 – 3,74 (5H, m), 3,66 (1H, t), 3,53 – 3,37 (3,5H, m), 3,21 – 3,10 (1,5 H, m), 3,08 – 2,79 (1H, m), 1,85 (d, 2H), 1,53 (2H, qd), 1,32 (1,3 H, d), 1,20 (1,7H, d). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, T=373K) δ 8,40 (1H, s), 8,08 (1H, d), 8,00 (1H, dd), 7,71 – 7,66 (1H, m), 7,21 – 7,04 (5H, m), 4,55 – 4,37 (4H, m), 4,04 – 3,93 (1H, m), 3,89 (2H, dt), 3,85 – 3,79 (1H, m), 3,68 (2H, br. s), 3,59 – 3,37 (4H, m), 3,29 – 3,20 (1H, m), 3,14 – 3,07 (1H, m), 1,92 – 1,87 (2H, m), 1,65 – 1,55 (2H, m), 1,30 (3H, br. d). LC-MS: $[M+H]^+ = 546$.

Ví dụ 194: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-phenylxyclopropyl)axetamit



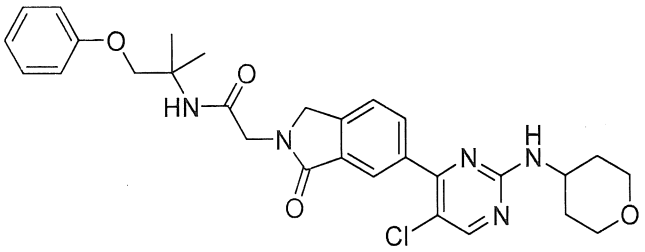
Thêm 1-phenylxyclopropanamin (30,6 mg, 0,218 mmol) trong DMF (1,0 mL) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) (80 mg, 0,199 mmol), 1-propanphosphonic anhydrit (T3P, 50% trọng lượng trong EtOAc) (176 µl, 0,298 mmol) và trietylamin (83 µl, 0,596 mmol) trong DMF (3,0 mL) trong môi trường khí nitơ. Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng HCl 1M (trong nước) (10 mL) và chiết bằng EtOAc (20 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (1 x 20 mL), nước muối (2 x 20 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (78 mg, 0,148 mmol, 74,3%) là chất rắn màu vàng nhợt. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,87 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,03 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,80 - 7,70 (1H, m), 7,67 - 7,56 (1H, br m), 7,33 - 7,23 (2H, m), 7,21 - 7,10 (3H, m), 4,60 (2H, s), 4,24 (2H, s), 3,98-3,79 (3H, m), 3,43 - 3,33 (2H, m), 1,91 - 1,79 (2H, m), 1,52 (2H, qd), 1,17 (4H, s). LC-MS: $[M+H]^+ = 518$.

Ví dụ 195: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[2-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Được điều chế theo ví dụ 2. Sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2), sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế (Gilson, Phương pháp axit (axit formic 0,1%), Phương pháp axit, Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, cột 19x50 mm, MeCN 20-50% trong nước) thu được hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn không màu (7 mg, 9%). 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,45 (1H, s), 8,01 (1H, dt), 7,97 (1H, ddd), 7,70 (1H, dd), 7,63 (1H, br. s), 7,16 - 7,04 (3,4H, m), 7,02 - 6,95 (0,6H, m), 4,99 (0,6H, t), 4,73 (0,4H, t), 4,66 - 4,30 (4,6H, m), 4,25 - 4,11 (1,4H, m), 3,98 - 3,82 (4H, m), 3,56 - 3,36 (3H, m), 3,08 - 2,83 (5H, m), 1,85 (2H, d), 1,53 (2H, qd) (quan sát thấy hỗn hợp gồm các chất đồng phân hình học). LC-MS: $[M+H]^+ = 562$.

Ví dụ 196: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-metyl-1-phenoxypropan-2-yl)axetamit

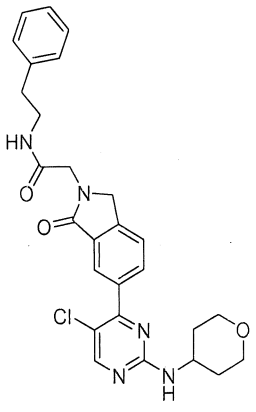


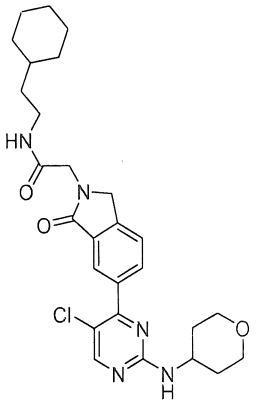
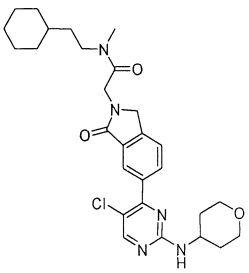
Lạnh hỗn hợp được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) (70 mg, 0,170 mmol), 2-metyl-1-phenoxypropan-2-amin (29,6 mg, 0,170 mmol) và trietylamin (71,2 µL, 0,511 mmol) trong DMF (1 mL) trong bể nước đá. Thêm 1-Propanphosphonic anhydrit (T3P, 50% trọng lượng trong EtOAc) (150 µL, 0,252 mmol) vào, bỏ bể đá đi và để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Thêm nước (5 mL) vào, và lọc kết tủa không màu tạo thành và tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp bazơ) thu được hợp chất nêu tại đề mục (25 mg, 0,045 mmol, hiệu suất 26,2%) ở dạng bột không màu. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,35 - 8,29 (2H, m), 8,01 (1H, dd), 7,51 (1H, dd), 7,20 - 7,14

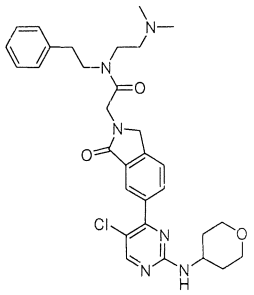
(2H, m), 6,88 (1H, tt), 6,75 - 6,70 (2H, m), 6,23 (1H, s), 5,18 (1H, d), 4,50 (2H, s), 4,19 (2H, s), 4,13 - 3,95 (5H, m), 3,54 (2H, td), 2,09 - 2,01 (2H, m), 1,57 (2H, dtd), 1,45 (6H, s). LC-MS: $[M+H]^+ = 550$.

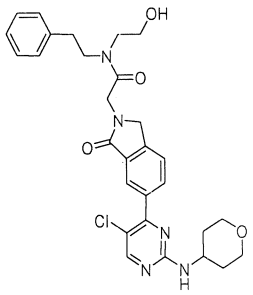
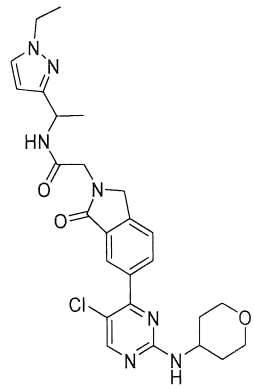
Các ví dụ 197 đến 295 được tổng hợp như sau.

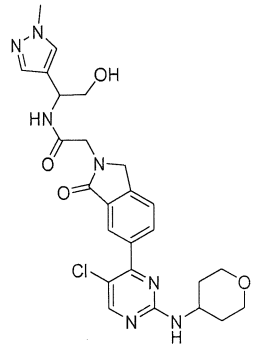
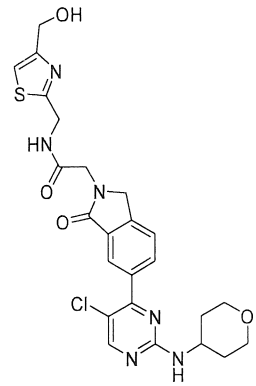
Thêm DCM (0,05-0,10 M), sau đó là DIPEA (1,2 đến 3,5 đương lượng) vào HATU hoặc TBTU (1,5 đương lượng) và axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) (1,0 đương lượng) trong môi trường khí nitơ. Sau 10 phút thêm đối tác ghép cặp amin vào. Khuấy hỗn hợp này trong 2-16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng bằng cách pha loãng với axit xitric (5%, trong nước) và chiết bằng EtOAc (x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối và làm khô trên $MgSO_4$. Lọc các sản phẩm và làm bay hơi đến khi khô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silica hoặc HPLC điều chế pha đảo.

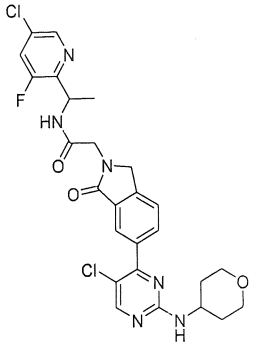
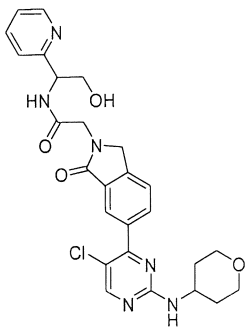
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
197		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-phenyletyl)axetamit	(Me-d3-OD): 8,38-8,35 (1H, m), 8,25-8,23 (1H, m), 8,08 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 7,30-7,17 (5H, m), 4,57 (2H, s), 4,30 (2H, s), 4,10-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,59-3,51 (2H, m), 3,51-3,47 (2H, m), 2,84 (2H, t), 2,06-1,98 (2H, m), 1,69-1,59 (2H, m).	506

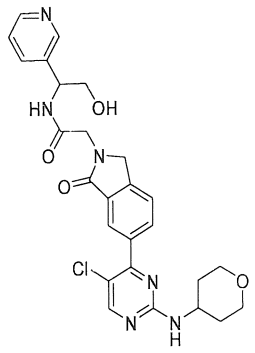
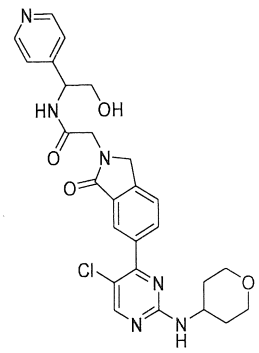
198		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-xyclohexyletyl)axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 4,67 (2H, s), 4,33 (2H, s), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,55 (2H, td), 3,27 (2H, t), 2,05-1,98 (2H, m), 1,82-1,56 (7H, m), 1,44 (2H, q), 1,40-1,13 (4H, m), 1,02-0,89 (2H, m).	512
199		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-xyclohexyletyl)-N-metylaxetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 4,67 (2H, d), 4,57 (2H, d), 4,12-4,02 (1H, m), 4,02-3,94 (2H, m), 3,55 (2H, dt), 3,50-3,41 (2H, m), 3,13 (2H, s), 2,97 (1H, s), 2,05-1,98 (2H, m), 1,88-1,53 (8H, m), 1,48 (1H, q), 1,41-1,17 (4H, m), 1,12-0,91 (2H, m).	526

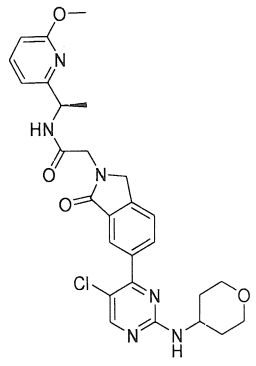
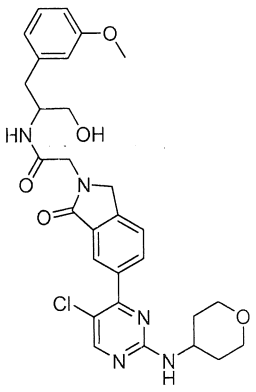
200		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(dimetylamino)etyl]-N-(2-phenyletyl)axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, d), 8,23 (1H, d), 8,12-8,04 (1H, m), 7,70 (1H, dd), 7,42-7,17 (5H, m), 4,65 (1H, s), 4,60 (1H, s), 4,43 (1H, s), 4,25 (1H, s), 4,12-4,03 (1H, m), 4,03-3,93 (2H, m), 3,70 (1H, t), 3,65-3,49 (4H, m), 3,46-3,39 (1H, m), 3,03 (1H, t), 2,91 (1H, t), 2,55 (2H, q), 2,33 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,06-1,97 (2H, m), 1,70-1,58 (2H, m).	577

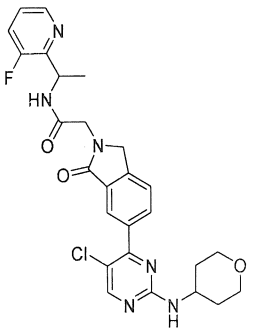
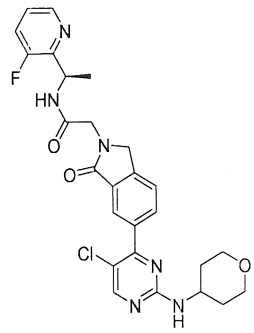
201		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-hydroxyetyl)-N-(2-phenyletyl)axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, d), 8,23 (1H, dd), 8,11-8,04 (1H, m), 7,70 (1H, dd), 7,41-7,16 (5H, m), 4,67 (1H, s), 4,62 (1H, s), 4,42 (1H, s), 4,24 (1H, s), 4,11-4,03 (1H, m), 3,99 (2H, d), 3,81-3,70 (3H, m), 3,67-3,61 (1H, m), 3,59-3,45 (4H, m), 3,03 (1H, t), 2,91 (1H, t), 2,05-1,98 (2H, m), 1,70-1,57 (2H, m).	550
202		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,54 (1H, d), 6,24 (1H, d), 5,15 (1H, q), 4,69 (2H, s), 4,39 (2H, s), 4,14 (2H, q), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,94 (2H, m), 3,55 (2H, dt), 2,06-1,98 (2H, m), 1,70-1,56 (2H, m), 1,51 (3H, d), 1,43 (3H, t),	524

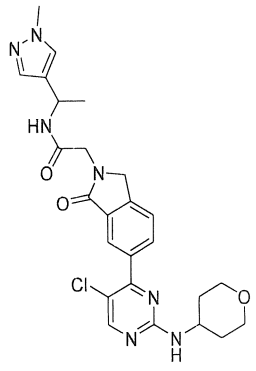
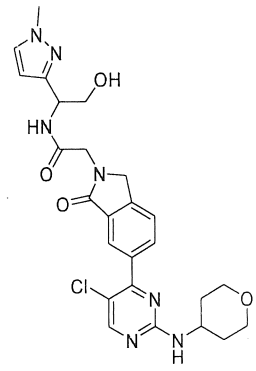
203		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,35 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,48 (1H, s), 5,06 (1H, t), 4,69 (2H, s), 4,40 (2H, s), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,92 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,78 (2H, dq), 3,54 (2H, dt), 2,06-1,96 (2H, m), 1,69-1,57 (2H, m).	526
204		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[4-(hydroxymetyl)-1,3-thiazol-2-yl]metyl}axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,34 (1H, t), 4,71 (4H, s), 4,67 (2H, d), 4,44 (2H, s), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,93 (2H, m), 3,54 (2H, dt), 2,04-1,96 (2H, m), 1,69-1,57 (2H, m),	529

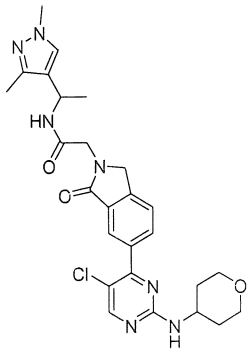
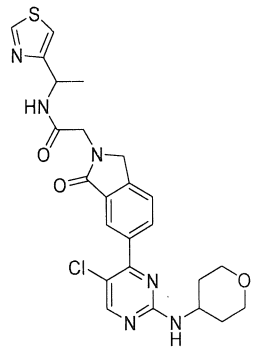
205		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,40 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,75 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 5,40 (1H, dq), 4,65 (2H, s), 4,42 (1H, d), 4,39 (1H, d), 4,11-4,02 (1H, m), 4,01-3,95 (2H, m), 3,54 (2H, dt), 2,04-1,98 (2H, m), 1,69-1,57 (2H, m), 1,50 (3H, d).	559
206		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,53 (1H, dq), 8,35 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,82 (1H, dt), 7,71 (1H, dd), 7,49 (1H, d), 7,32 (1H, ddd), 5,14 (1H, t), 4,69 (2H, s), 4,48 (2H, s), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,95-3,84 (2H, m), 3,54 (2H, dt), 2,04-1,98 (2H, m), 1,71-1,56 (2H, m).	523

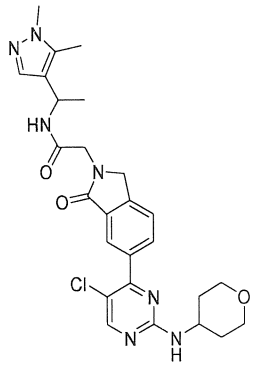
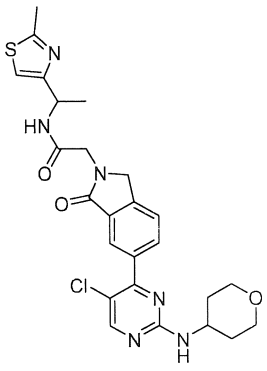
207		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(pyridin-3-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,59 (1H, d), 8,47 (1H, dd), 8,35 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,91-7,86 (1H, m), 7,71 (1H, dd), 7,45 (1H, ddd), 5,09 (1H, t), 4,68 (2H, s), 4,47 (1H, d), 4,43 (1H, d), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,85 (2H, dd), 3,55 (2H, dt), 2,04-1,98 (2H, m), 1,70-1,58 (2H, m).	523
208		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(pyridin-4-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,53-8,49 (2H, m), 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,47 (2H, d), 5,06 (1H, t), 4,69 (2H, s), 4,48 (2H, d), 4,10-4,02 (1H, m), 4,02-3,94 (2H, m), 3,86 (1H, dd), 3,82 (1H, dd), 3,54 (2H, dt), 2,04-1,98 (2H, m), 1,69-1,58 (2H, m).	523

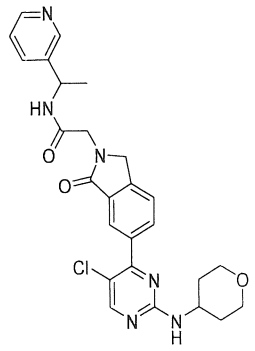
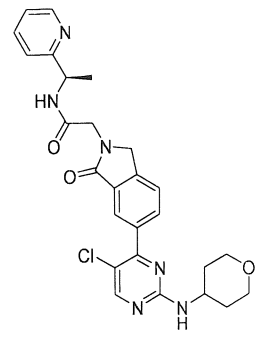
209		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,35 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,61 (1H, dd), 6,93 (1H, d), 6,64 (1H, d), 5,05 (1H, q), 4,68 (2H, s), 4,43 (2H, s), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,54 (2H, dt), 2,04-1,98 (2H, m), 1,69-1,57 (2H, m), 1,51 (3H, d).	537
210		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-hydroxy-3-(3-metoxyphenyl)propan-2-yl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,67 (1H, dd), 7,19-7,13 (1H, m), 6,84-6,80 (2H, m), 6,78-6,73 (1H, m), 4,43 (2H, s), 4,28 (2H, s), 4,26-4,17 (1H, m), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,94 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,64-3,51 (4H, m), 2,94 (1H, dd), 2,73 (1H, dd), 2,05-1,98 (2H, m), 1,70-1,57 (2H, m).	566

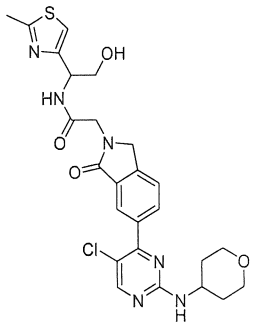
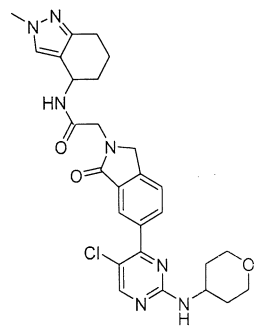
211		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3-flopyridin-2-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,37 (1H, dt), 8,35 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 7,58 (1H, ddd), 7,37 (1H, vạch năm), 5,48-5,41 (1H, m), 4,66 (2H, s), 4,44 (1H, d), 4,41 (1H, d), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,54 (2H, td), 2,04-1,98 (2H, m), 1,70-1,56 (2H, m), 1,51 (3H, d).	525
212		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-flopyridin-2-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,37 (1H, dt), 8,35 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,07 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,58 (1H, ddd), 7,41-7,34 (1H, m), 5,44 (1H, q), 4,66 (2H, s), 4,44 (1H, d), 4,41 (1H, d), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,94 (2H, m), 3,54 (2H, td), 2,05-1,98 (2H, m), 1,70-1,57 (2H, m), 1,51 (3H, d).	525

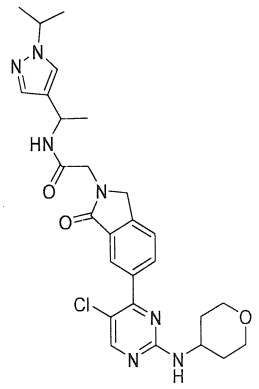
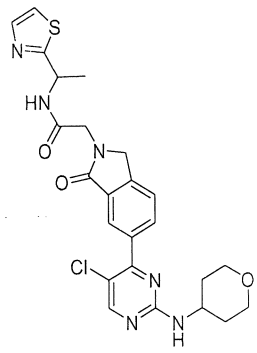
213		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 7,56 (1H, s), 7,45 (1H, s), 5,08 (1H, q), 4,68 (2H, s), 4,35 (2H, s), 4,12-4,02 (1H, m), 4,02-3,93 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,55 (2H, td), 2,05-1,97 (2H, m), 1,70-1,57 (2H, m), 1,50 (3H, d).	510
214		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,10-8,06 (1H, m), 7,72 (1H, d), 7,51 (1H, d), 6,28 (1H, d), 5,17-5,13 (1H, m), 4,70 (2H, s), 4,44 (2H, s), 4,10-4,02 (1H, m), 3,99 (2H, d), 3,91-3,84 (4H, m), 3,83-3,78 (1H, m), 3,58-3,51 (2H, m), 2,06-1,98 (2H, m), 1,69-1,58 (2H, m).	526

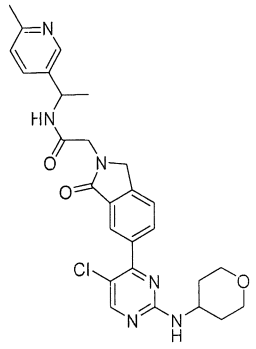
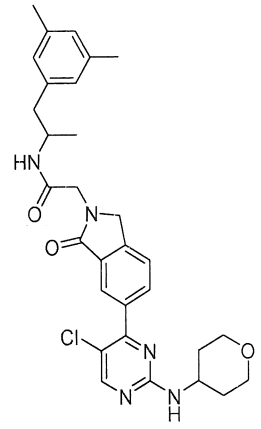
215		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,48 (1H, s), 5,09-4,99 (1H, m), 4,68 (2H, s), 4,33 (2H, s), 4,13-4,02 (1H, m), 4,02-3,94 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,55 (2H, td), 2,21 (3H, s), 2,06-1,97 (2H, m), 1,70-1,57 (2H, m), 1,48 (3H, d).	524
216		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1,3-thiazol-4-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,97 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 7,47 (1H, dd), 5,29 (1H, q), 4,69 (2H, s), 4,41 (2H, s), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,54 (2H, td), 2,06-1,97 (2H, m), 1,70-1,60 (2H, m), 1,58 (3H, d).	513

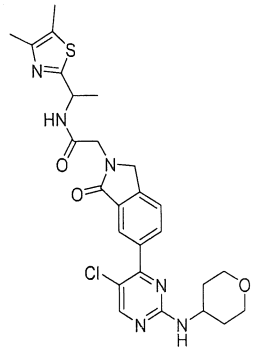
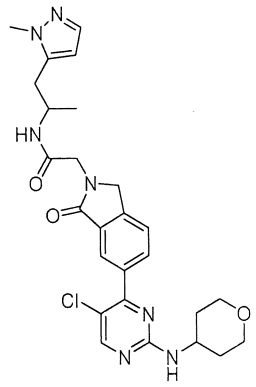
217		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,04-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, br s), 7,31 (1H, s), 4,92-4,83 (1H, m), 4,58 (2H, s), 4,17 (2H, s), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,83 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,38 (2H, t), 2,18 (3H, s), 1,89-1,81 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m), 1,36 (3H, d).	524
218		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 5,17 (1H, q), 4,69 (2H, s), 4,40 (2H, s), 4,12-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,61-3,48 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,05-1,97 (2H, m), 1,69-1,58 (2H, m), 1,54 (3H, d).	527

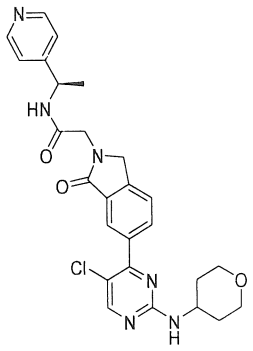
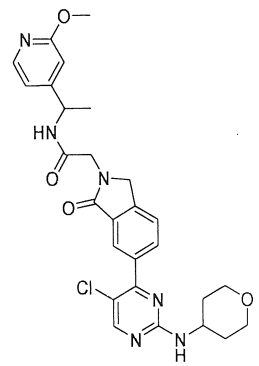
219		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(pyridin-3-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,57 (1H, d), 8,44 (1H, dd), 8,35 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,89-7,84 (1H, m), 7,70 (1H, dd), 7,44 (1H, ddd), 5,13 (1H, q), 4,67 (2H, s), 4,42 (1H, d), 4,38 (1H, d), 4,10-4,02 (1H, m), 4,01-3,94 (2H, m), 3,54 (2H, td), 2,04-1,97 (2H, m), 1,68-1,58 (2H, m), 1,55 (3H, d).	507
220		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(pyridin-2-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,50 (1H, ddd), 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,82 (1H, dt), 7,71 (1H, dd), 7,46 (1H, d), 7,30 (1H, ddd), 5,12 (1H, q), 4,68 (2H, s), 4,44 (2H, s), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,94 (2H, m), 3,54 (2H, td), 2,04-1,98 (2H, m), 1,69-1,57 (2H, m), 1,53 (3H, d).	507

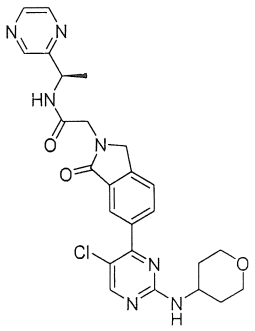
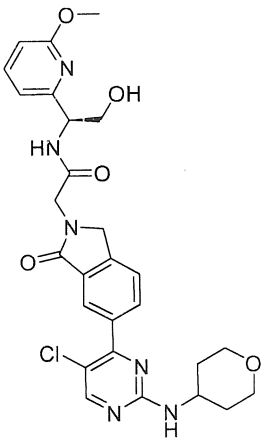
221		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,35 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 7,28 (1H, d), 5,18 (1H, t), 4,70 (2H, s), 4,45 (2H, s), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,96 (2H, m), 3,93 (1H, dd), 3,86 (1H, dd), 3,54 (2H, td), 2,69 (3H, s), 2,04-1,97 (2H, m), 1,70-1,56 (2H, m).	543
222		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-4-yl)axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,47 (1H, s), 5,01 (1H, dd), 4,70 (2H, s), 4,37 (1H, d), 4,33 (1H, d), 4,12-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,55 (2H, td), 2,67-2,59 (2H, m), 2,05-1,97 (4H, m), 1,89-1,70 (2H, m), 1,70-1,56 (2H, m).	536

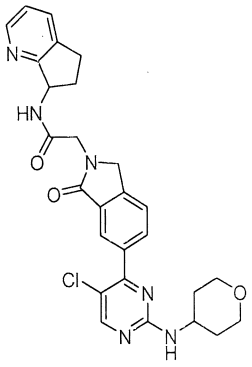
223		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 7,64 (1H, s), 7,47 (1H, s), 5,09 (1H, q), 4,68 (2H, s), 4,56-4,43 (1H, m), 4,35 (2H, s), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,54 (2H, td), 2,04-1,98 (2H, m), 1,69-1,58 (2H, m), 1,50 (3H, d), 1,48 (6H, d).	538
224		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1,3-thiazol-2-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,52 (1H, d), 5,40 (1H, q), 4,70 (2H, s), 4,45 (1H, d), 4,43 (1H, d), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,55 (2H, td), 2,05-1,98 (2H, m), 1,69-1,58 (5H, m).	513

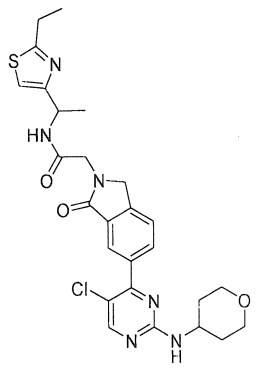
225		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,41 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,74 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,29 (1H, d), 5,09 (1H, q), 4,66 (2H, s), 4,41 (1H, d), 4,36 (1H, d), 4,11-4,03 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,54 (2H, td), 2,52 (3H, s), 2,04-1,97 (2H, m), 1,69-1,58 (2H, m), 1,53 (3H, d).	521
226		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3,5-dimetylphenyl)propan-2-yl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,68 (1H, dd), 6,83 (3H, br s), 4,45 (2H, s), 4,25 (2H, s), 4,23-4,14 (1H, m), 4,12-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,55 (2H, td), 2,73 (1H, dd), 2,70 (1H, dd), 2,26 (6H, s), 2,04-1,97 (2H, m), 1,70-1,57 (2H, m), 1,18 (3H, d).	548

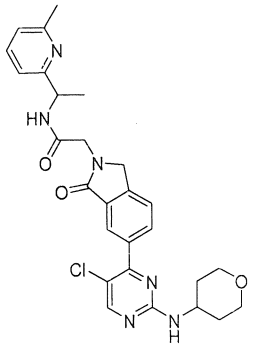
227		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(4,5-dimetyl-1,3-thiazol-2-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,35 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 5,25 (1H, q), 4,69 (2H, s), 4,43 (1H, d), 4,41 (1H, d), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,54 (2H, td), 2,34 (3H, s), 2,29 (2H, s), 2,28 (1H, s), 2,05-1,98 (2H, m), 1,70-1,61 (2H, m), 1,59 (3H, d).	541
228		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)propan-2-yl]axetamit	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,11 (1H, d), 8,05-8,03 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 7,29 (1H, d), 6,05 (1H, d), 4,53 (2H, s), 4,17 (1H, d), 4,15 (1H, d), 4,09-3,99 (1H, m), 3,99-3,91 (1H, m), 3,91-3,83 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,38 (2H, t), 2,81 (1H, dd), 2,73 (1H, dd), 1,90-1,81 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m), 1,12 (3H, d).	524

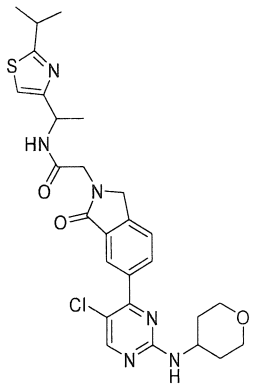
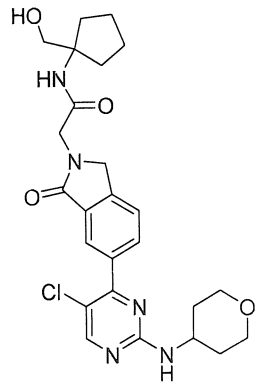
229		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(pyridin-4-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,68 (1H, d), 8,53-8,50 (2H, m), 8,44 (1H, s), 8,05-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 7,35-7,32 (2H, m), 4,98-4,90 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,29 (2H, s), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,38 (2H, t), 1,90-1,80 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m), 1,39 (3H, d).	507
230		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,63 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,10 (1H, dd), 8,04-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 6,94 (1H, dd), 6,75-6,73 (1H, m), 4,94-4,85 (1H, m), 4,59 (2H, s), 4,28 (2H, s), 3,98-3,91 (1H, m), 3,91-3,85 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,38 (2H, t), 1,90-1,79 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m), 1,37 (3H, d).	537

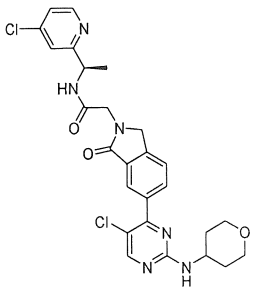
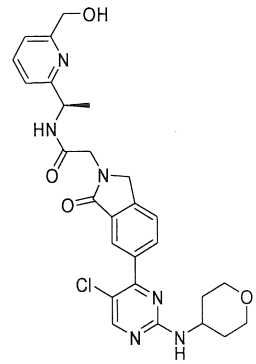
231		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(pyrazin-2-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,74 (1H, d), 8,67 (1H, d), 8,61 (1H, dd), 8,55 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,04-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 5,11-5,02 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,29 (2H, s), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,38 (2H, t), 1,89-1,81 (2H, m), 1,60-1,48 (2H, m), 1,45 (3H, d).	508
232		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,42 (1H, d), 8,05-8,03 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 7,58 (1H, br d), 6,96 (1H, d), 6,68 (1H, d), 4,90-4,83 (2H, m), 4,62 (2H, s), 4,34 (2H, s), 3,98-3,85 (3H, m), 3,84 (3H, s), 3,81-3,74 (1H, m), 3,74-3,64 (1H, m), 3,38 (2H, t), 1,89-1,81 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m).	553

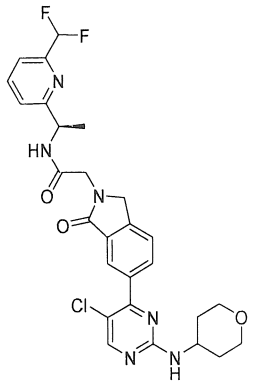
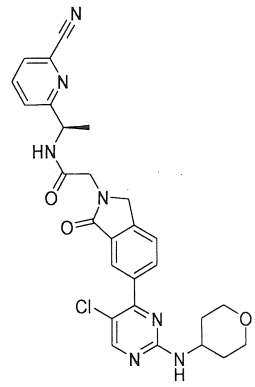
233		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}axetamit	(DMSO-d6): 8,52 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,42-8,39 (1H, m), 8,05-8,03 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,69-7,65 (1H, m), 7,62-7,55 (1H, m), 7,22 (1H, ddd), 5,28 (1H, q), 4,65 (2H, s), 4,27 (2H, d), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,83 (2H, m), 3,43-3,33 (2H, m), 2,99-2,90 (1H, m), 2,89-2,79 (1H, m), 1,91-1,78 (4H, m), 1,59-1,48 (2H, m).	519

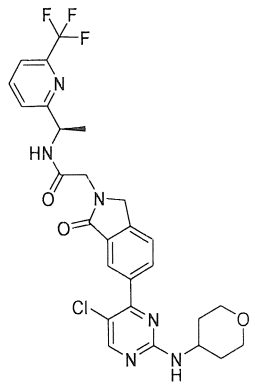
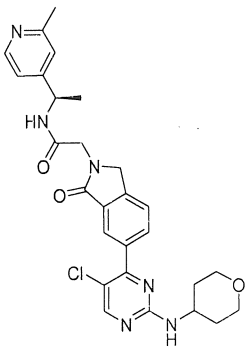
234		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2-etyl-1,3-thiazol-4-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,55 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,05-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 7,25 (1H, d), 5,10-5,00 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,27 (1H, d), 4,25 (1H, d), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,38 (2H, t), 2,97 (2H, q), 1,89-1,81 (2H, m), 1,61-1,47 (2H, m), 1,42 (3H, d), 1,30 (3H, t).	541

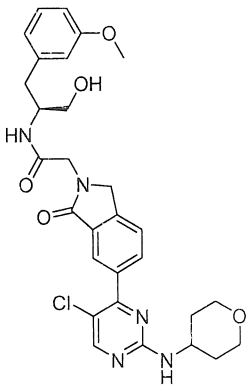
235		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,57 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,04-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,58 (1H, br d), 7,16 (1H, d), 7,12 (1H, d), 4,99-4,90 (1H, m), 4,62 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,28 (2H, s), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,38 (2H, t), 2,45 (3H, s), 1,89-1,81 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m), 1,40 (3H, d).	521

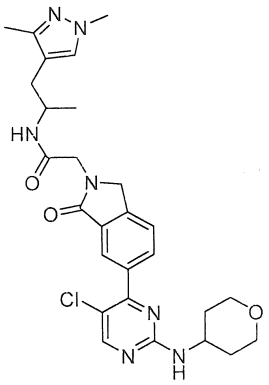
236		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]etyl}axetamit	(DMSO-d6): 8,54 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,05-8,03 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 7,26 (1H, d), 5,10-5,00 (1H, m), 4,62 (2H, s), 4,28 (1H, d), 4,25 (1H, d), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,38 (2H, t), 3,29-3,21 (1H, m), 1,89-1,81 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m), 1,42 (3H, d), 1,33 (6H, d).	555
237		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(hydroxymetyl)xyclopentyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 4,68 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,10-4,02 (1H, m), 4,02-3,92 (2H, m), 3,55 (2H, td), 2,03-1,90 (4H, m), 1,84-1,73 (5H, m), 1,72-1,57 (5H, m).	500

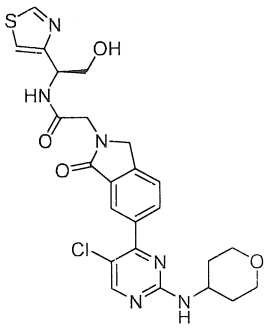
238		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(4-clopyridin-2-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,66 (1H, d), 8,51 (1H, dd), 8,44 (1H, s), 8,04-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 7,50 (1H, d), 7,42 (1H, dd), 5,04-4,95 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,30 (2H, s), 3,99-3,91 (1H, m), 3,91-3,82 (2H, m), 3,38 (2H, t), 1,89-1,81 (2H, m), 1,60-1,46 (2H, m), 1,42 (3H, d).	541
239		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,59 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,05-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,80-7,72 (2H, m), 7,58 (1H, br d), 7,34 (1H, d), 7,23 (1H, d), 5,35 (1H, t), 5,02-4,92 (1H, m), 4,61 (2H, d), 4,55 (2H, d), 4,29 (2H, s), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,38 (2H, t), 1,89-1,81 (2H, m), 1,59-1,48 (2H, m), 1,40 (3H, d).	537

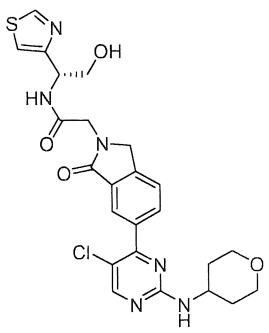
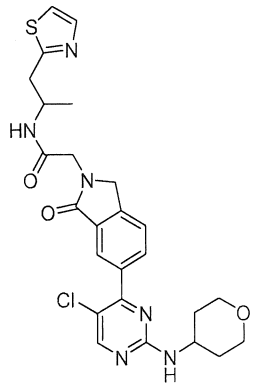
240		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(diflometyl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,70 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,04-8,02 (1H, m), 8,02-7,96 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,57 (3H, dd), 6,92 (1H, t), 5,08-4,98 (1H, m), 4,62 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,30 (2H, s), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,81 (2H, m), 3,38 (2H, t), 1,89-1,81 (2H, m), 1,59-1,48 (2H, m), 1,44 (3H, d).	557
241		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-xyanopyridin-2-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,75 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,08-8,02 (2H, m), 7,98 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 7,76-7,71 (2H, m), 7,58 (1H, br d), 5,07-4,99 (1H, m), 4,61 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,29 (2H, s), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,38 (2H, t), 1,89-1,81 (2H, m), 1,59-1,48 (2H, m), 1,43 (3H, d).	532

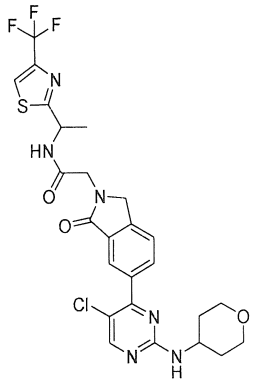
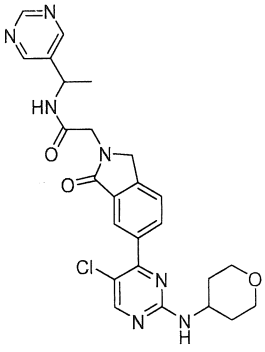
242		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,75 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,08 (1H, t), 8,04-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,78 (1H, d), 7,72 (2H, t), 7,58 (1H, br d), 5,09-5,00 (1H, m), 4,61 (1H, d), 4,58 (1H, d), 4,30 (2H, s), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,38 (2H, t), 1,90-1,80 (2H, m), 1,59-1,48 (2H, m), 1,45 (3H, d).	575
243		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-metylpyridin-4-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,64 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,38 (1H, d), 8,05-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 7,19 (1H, s), 7,15-7,11 (1H, m), 4,95-4,85 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,28 (2H, s), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,38 (2H, t), 1,89-1,81 (2H, m), 1,59-1,47 (2H, m), 1,38 (3H, d).	521

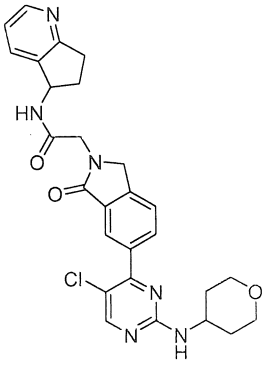
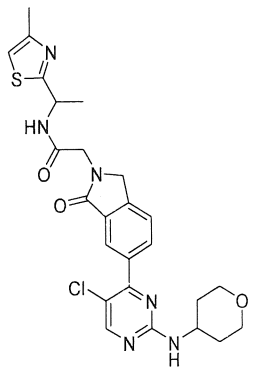
244		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-(3-metoxyphenyl)propan-2-yl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24-8,22 (1H, m), 8,08 (1H, dd), 7,68 (1H, dd), 7,19-7,14 (1H, m), 6,84-6,80 (2H, m), 6,78-6,73 (1H, m), 4,43 (2H, s), 4,28 (2H, s), 4,25-4,18 (1H, m), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,61-3,50 (4H, m), 2,98-2,90 (1H, m), 2,79-2,68 (1H, m), 2,05-1,98 (2H, m), 1,69-1,58 (2H, m).	566

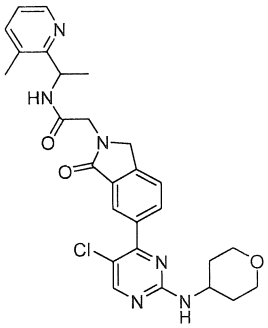
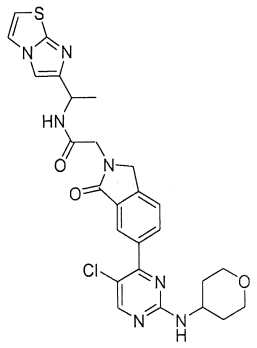
245		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)propan-2-yl]axetamit	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,05-8,03 (1H, m), 8,01-7,96 (2H, m), 7,75 (1H, d), 7,59 (1H, br d), 7,14 (1H, s), 4,55 (2H, s), 4,17 (1H, d), 4,15 (1H, d), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,78 (3H, m), 3,68 (3H, s), 3,38 (2H, t), 2,49-2,37 (2H, m), 2,16 (3H, s), 1,85 (2H, d), 1,61-1,47 (2H, m), 1,03 (3H, d).	538

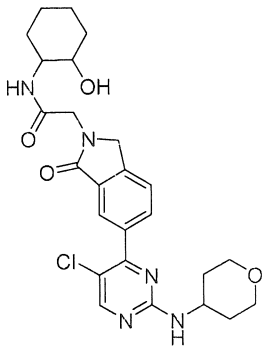
246		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(1,3-thiazol-4-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 9,07 (1H, d), 8,53 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,05-8,03 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 7,50 (1H, dd), 5,15-5,08 (1H, m), 4,89 (1H, t), 4,61 (2H, s), 4,32 (1H, d), 4,30 (1H, d), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,83 (2H, m), 3,81-3,74 (1H, m), 3,72-3,65 (1H, m), 3,38 (2H, t), 1,90-1,81 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m).	529

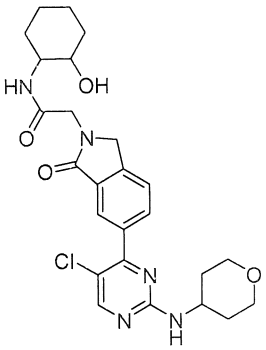
247		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-2-hydroxy-1-(1,3-thiazol-2-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,86 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,05-8,03 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,77-7,73 (2H, m), 7,64 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 5,23-5,17 (1H, m), 5,11 (1H, t), 4,62 (2H, s), 4,35 (1H, d), 4,32 (1H, d), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,80 (3H, m), 3,80-3,72 (1H, m), 3,38 (2H, t), 1,90-1,80 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m).	529
248		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1,3-thiazol-2-yl)propan-2-yl]axetamit	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,05-8,03 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,63-7,54 (2H, m), 4,55 (1H, d), 4,53 (1H, d), 4,23-4,10 (3H, m), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,42-3,35 (2H, m), 3,16 (1H, dd), 3,13 (1H, dd), 1,90-1,81 (2H, m), 1,61-1,47 (2H, m), 1,13 (3H, d).	527

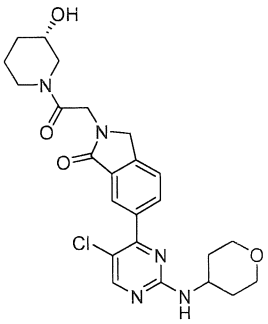
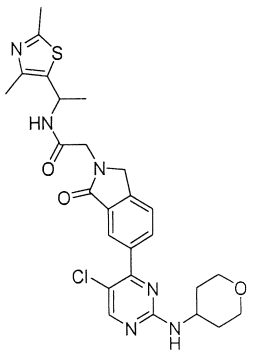
249		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}axetamit	(DMSO-d6): 9,04 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,43-8,41 (1H, m), 8,05-8,03 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 5,30-5,22 (1H, m), 4,63 (1H, d), 4,61 (1H, d), 4,31 (2H, s), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,83 (2H, m), 3,38 (2H, dd), 1,90-1,81 (2H, m), 1,59-1,48 (5H, m).	581
250		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(pyrimidin-5-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 9,09 (1H, s), 8,78 (2H, s), 8,70 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,05-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 5,06-4,98 (1H, m), 4,59 (2H, s), 4,28 (2H, s), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,83 (2H, m), 3,38 (2H, t), 1,90-1,80 (2H, m), 1,59-1,48 (2H, m), 1,46 (3H, d).	508

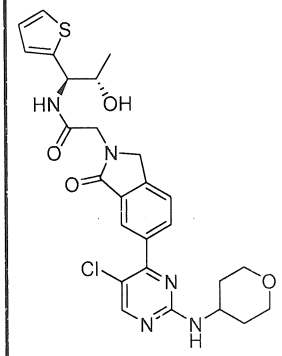
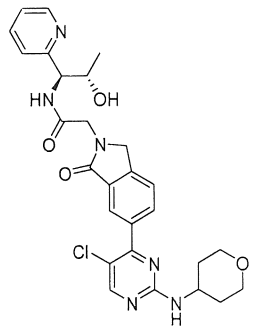
251		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-5-yl}axetamit	(DMSO-d6): 8,58 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,40-8,37 (1H, m), 8,05-8,03 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,62-7,55 (2H, m), 7,20 (1H, dd), 5,36 (1H, q), 4,64 (2H, s), 4,27 (2H, s), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,38 (2H, t), 3,02-2,85 (2H, m), 2,48-2,41 (2H, m), 1,88-1,82 (2H, m), 1,61-1,47 (2H, m).	519
252		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,89 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,05-8,03 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 7,16-7,14 (1H, m), 5,24-5,15 (1H, m), 4,63 (1H, d), 4,61 (1H, d), 4,28 (2H, s), 3,98-3,90 (1H, m), 3,87 (2H, d), 3,38 (2H, t), 2,34 (3H, d), 1,89-1,82 (2H, m), 1,59-1,48 (5H, m)	527

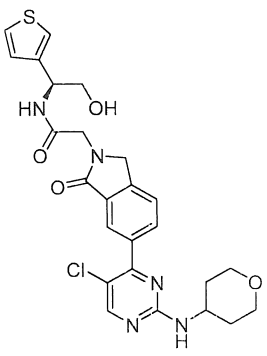
253		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3-metylpyridin-2-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,55 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,40 (1H, d), 8,02 (1H, s), 7,99-7,96 (1H, m), 7,73 (1H, d), 7,61-7,54 (2H, m), 7,21 (1H, dd), 5,28-5,20 (1H, m), 4,58 (2H, s), 4,24 (2H, d), 3,97-3,90 (1H, m), 3,90-3,83 (2H, m), 3,38 (2H, t), 2,34 (3H, s), 1,90-1,81 (2H, m), 1,59-1,47 (2H, m), 1,37 (3H, d).	521
254		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-{imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-6-yl}etyl)axetamit	(DMSO-d6): 8,47 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,04-8,03 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,87 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,61-7,56 (2H, m), 7,21 (1H, d), 5,05-4,96 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,24 (2H, s), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,38 (2H, t), 1,85 (2H, d), 1,59-1,48 (2H, m), 1,43 (3H, d).	552

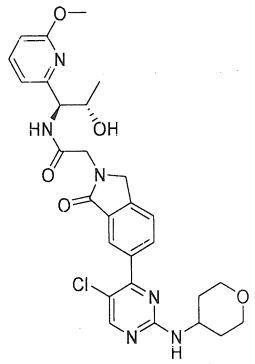
255	 Trans racemic	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-hydroxyxyclohexyl)axetamit	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,98 (1H, dd), 7,89 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,62-7,55 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,55 (1H, d), 4,23 (1H, d), 4,18 (1H, d), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,83 (2H, m), 3,49-3,34 (3H, m), 3,28-3,24 (1H, m), 1,89-1,82 (3H, m), 1,82-1,76 (1H, m), 1,66-1,49 (4H, m), 1,27 (1H, t), 1,21-1,15 (3H, m).	500

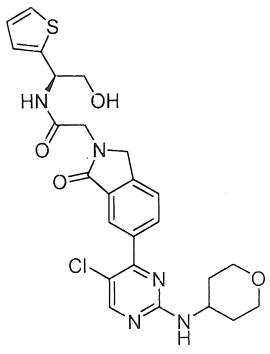
256	 Cis racemic	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-hydroxyxyclohexyl)axetamit	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,04-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,76 (2H, dd), 7,58 (1H, br d), 4,61-4,58 (3H, m), 4,25 (1H, d), 4,23 (1H, d), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,83 (2H, m), 3,77-3,72 (1H, m), 3,72-3,64 (1H, m), 3,38 (2H, td), 1,89-1,82 (2H, m), 1,73-1,64 (1H, m), 1,64-1,48 (5H, m), 1,48-1,36 (2H, m), 1,28 (2H, d).	500

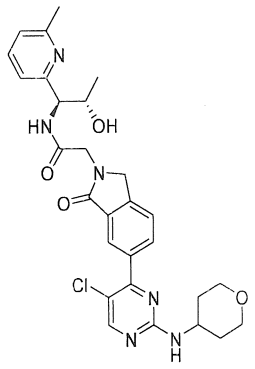
257		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(3S)-3-hydroxypiperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,99 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, br s), 4,90 (1H, dd), 4,56 (2H, s), 4,49-4,45 (2H, m), 4,04 (0,5H, d), 4,00-3,91 (1H, m), 3,87 (2H, d), 3,70-3,61 (1H, m), 3,60-3,53 (0,5H, m), 3,52-3,30 (4H, m), 3,22 (0,5H, dd), 3,15-3,06 (0,5H, m), 1,90-1,65 (4H, m), 1,61-1,28 (4H, m).	486
258		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,62 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 5,20-5,12 (1H, m), 4,57 (2H, s), 4,20 (1H, d), 4,18 (1H, d), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,38 (2H, t), 2,55 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,89-1,81 (2H, m), 1,59-1,48 (2H, m), 1,41 (3H, d).	541

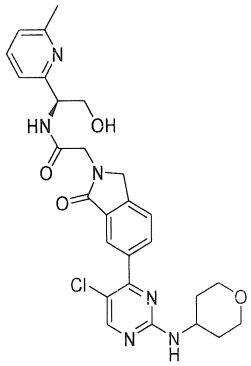
259		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R,2S)-2-hydroxy-1-(thiophen-2-yl)propyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,35 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 7,32 (1H, dd), 7,11-7,08 (1H, m), 7,00 (1H, dd), 5,20 (1H, d), 4,67 (2H, s), 4,44 (1H, d), 4,40 (1H, d), 4,18-3,93 (5H, m), 3,55 (2H, td), 2,01 (2H, d), 1,69-1,57 (2H, m), 1,19 (3H, d).	542
260		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)propyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,54-8,51 (1H, m), 8,46-8,42 (2H, m), 8,03 (1H, s), 7,98 (1H, dd), 7,79-7,72 (2H, m), 7,63-7,54 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,27 (1H, ddd), 4,84 (1H, dd), 4,81 (1H, d), 4,60 (2H, s), 4,39 (1H, d), 4,37 (1H, d), 4,16-4,08 (1H, m), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,84 (2H, m), 3,38 (2H, t), 1,89-1,82 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m), 1,05 (3H, d).	537

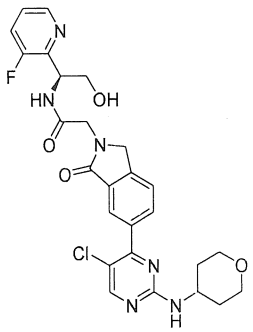
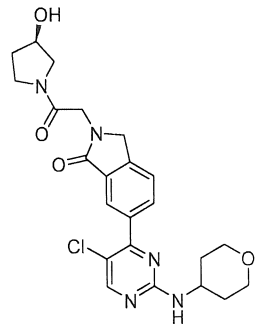
261		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(thiophen-3-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,35 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 7,35-7,32 (1H, m), 7,13 (1H, dd), 5,18 (1H, dd), 4,69 (2H, s), 4,44 (1H, d), 4,43 (1H, d), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,93 (2H, m), 3,86 (1H, dd), 3,79 (1H, dd), 3,54 (2H, td), 2,05-1,98 (2H, m), 1,69-1,57 (2H, m)	528

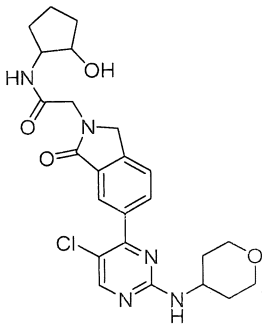
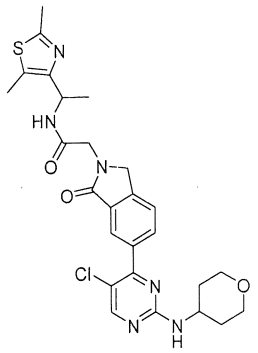
262		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)propyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,05-8,03 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,66 (1H, dd), 7,58 (1H, br d), 6,97 (1H, d), 6,67 (1H, d), 4,77-4,73 (2H, m), 4,61 (2H, s), 4,40 (1H, d), 4,38 (1H, d), 4,22-4,14 (1H, m), 3,98-3,91 (1H, m), 3,91-3,84 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,38 (2H, t), 1,89-1,81 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m), 1,08 (3H, d).	567

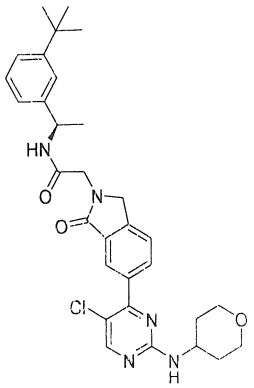
263		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-2-hydroxy-1-(thiophen-2-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,35 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,32 (1H, dd), 7,08 (1H, dt), 6,99 (1H, dd), 5,36-5,31 (1H, m), 4,68 (2H, s), 4,44 (1H, d), 4,41 (1H, d), 4,09-4,02 (1H, m), 4,02-3,93 (2H, m), 3,89 (1H, dd), 3,84 (1H, dd), 3,54 (2H, td), 2,04-1,98 (3H, m), 1,69-1,57 (2H, m).	528

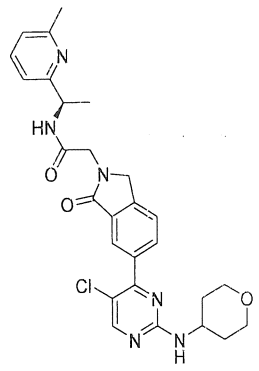
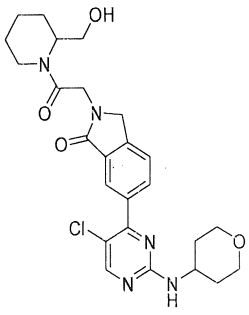
264		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)propyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,44 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,04-8,03 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,64 (1H, t), 7,58 (1H, br d), 7,18 (1H, d), 7,12 (1H, d), 4,81-4,75 (2H, m), 4,61 (2H, s), 4,38 (2H, s), 4,16-4,08 (1H, m), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,38 (2H, t), 2,44 (3H, s), 1,89-1,81 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m), 1,05 (3H, d).	551

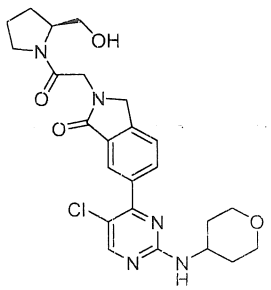
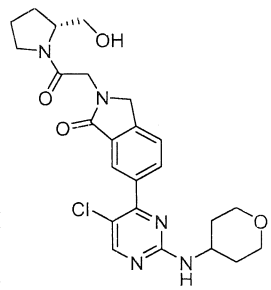
265		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,48 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,05-8,03 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,64 (1H, t), 7,58 (1H, br d), 7,16 (1H, d), 7,12 (1H, d), 4,94-4,88 (1H, m), 4,86 (1H, t), 4,61 (2H, s), 4,33 (2H, s), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,78-3,70 (1H, m), 3,70-3,63 (1H, m), 3,38 (2H, t), 1,89-1,81 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m).	537

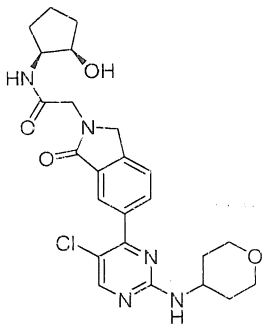
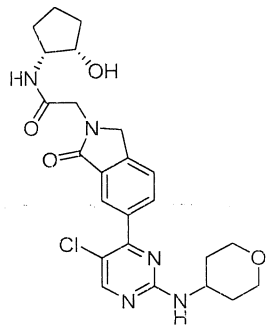
266		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,56 (1H, d), 8,46-8,43 (2H, m), 8,03-8,01 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,68 (1H, ddd), 7,58 (1H, br d), 7,44-7,39 (1H, m), 5,32 (1H, q), 4,95 (1H, br s), 4,58 (2H, s), 4,30 (1H, d), 4,26 (1H, d), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,69 (2H, d), 3,42-3,37 (2H, m), 1,85 (2H, d), 1,60-1,47 (2H, m).	541
267		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,05-8,03 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,59 (1H, br d), 5,07 (0,5H, d), 4,96 (0,5H, d), 4,59 (2H, s), 4,48-4,32 (2,5H, m), 4,31-4,26 (0,5H, m), 4,00-3,91 (1H, m), 3,91-3,81 (2H, m), 3,67-3,53 (1,5H, m), 3,50-3,31 (4,5H, m), 2,06-1,70 (4H, m), 1,60-1,48 (2H, m).	472

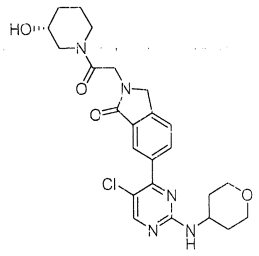
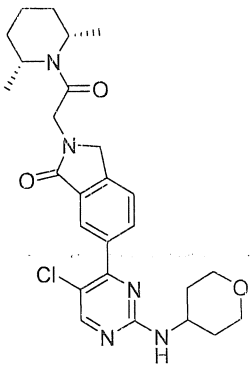
268	 Trans racemic	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-hydroxyxyclopentyl)axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 4,69 (2H, s), 4,36 (2H, s), 4,11-3,94 (5H, m), 3,55 (2H, dt), 2,18-2,08 (1H, m), 2,05-1,92 (3H, m), 1,86-1,70 (2H, m), 1,70-1,47 (4H, m).	486
269		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,5-dimetyl-1,3-thiazol-4-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,53 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,03-8,01 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 5,09-4,99 (1H, m), 4,58 (2H, s), 4,20 (2H, s), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,38 (2H, t), 2,57 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,89-1,81 (2H, m), 1,60-1,46 (2H, m), 1,39 (3H, d).	541

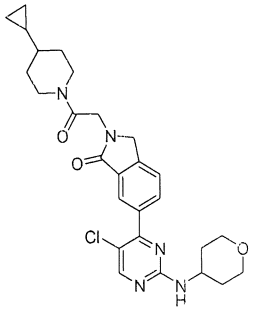
270		N-[(1R)-1-(3-tert-butylphenyl)etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit	(Me-d3-OD): 8,35 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 7,41-7,39 (1H, m), 7,30 (1H, dt), 7,29-7,24 (1H, m), 7,19-7,15 (1H, m), 5,07 (1H, q), 4,66 (2H, s), 4,40 (1H, d), 4,38 (1H, d), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,54 (2H, td), 2,06-1,97 (2H, m), 1,69-1,58 (2H, m), 1,50 (3H, d), 1,33 (9H, s).	562

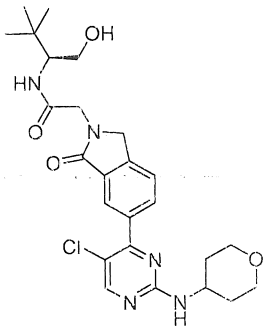
271		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,57 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,04-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,65 (1H, t), 7,58 (1H, br d), 7,16 (1H, d), 7,12 (1H, d), 4,99-4,89 (1H, m), 4,62 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,28 (2H, s), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,38 (2H, t), 2,45 (3H, s), 1,89-1,81 (2H, m), 1,59-1,48 (2H, m), 1,40 (3H, d).	521
272		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[2-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 5,01-4,93 (1H, m), 4,71-4,23 (5H, m), 4,07-3,98 (1H, m), 3,98-3,91 (1H, m), 3,87 (2H, d), 3,75 (1H, d), 3,59-3,43 (1H, m), 3,38 (2H, t), 3,10 (0,5H, s), 2,71-2,60 (0,5H, m), 1,92-1,21 (10H, m).	500

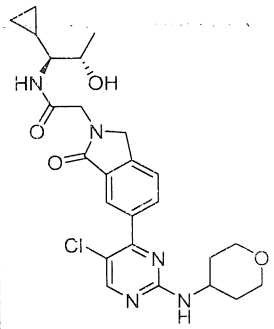
273		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(2S)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,01-7,96 (1H, m), 7,75 (1H, dd), 7,59 (1H, br d), 5,06 (0,3H, t), 4,72 (0,7H, t), 4,59 (2H, s), 4,53 (0,7H, s), 4,38 (1,3H, s), 4,13-4,09 (0,3H, m), 4,00-3,90 (1,7H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,56-3,31 (6H, m), 2,01-1,74 (6H, m), 1,61-1,47 (2H, m).	486
274		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(2R)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,05-8,02 (1H, m), 8,01-7,96 (1H, m), 7,75 (1H, dd), 7,58 (1H, br d), 5,06 (0,3H, t), 4,72 (0,7H, t), 4,59 (2H, s), 4,54 (0,7H, s), 4,38 (1,3H, s), 4,14-4,05 (0,3H, m), 4,00-3,90 (1,7H, m), 3,90-3,81 (2H, m), 3,56-3,32 (6H, m), 2,03-1,78 (6H, m), 1,60-1,48 (2H, m).	486

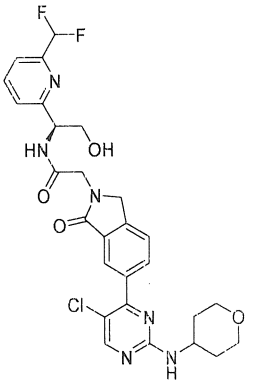
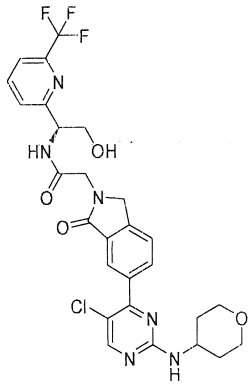
275		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,04-8,03 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,80 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, br m), 4,67 (1H, d), 4,60 (2H, s), 4,26 (1H, d), 4,23 (1H, d), 3,98-3,91 (2H, m), 3,91-3,83 (3H, m), 3,38 (2H, t), 1,89-1,66 (5H, m), 1,61-1,42 (5H, m).	486
276		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,98 (1H, dd), 7,80 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 4,67 (1H, d), 4,60 (2H, s), 4,26 (1H, d), 4,23 (1H, d), 3,98-3,92 (2H, m), 3,91-3,83 (3H, m), 3,38 (2H, t), 1,85 (2H, d), 1,81-1,65 (3H, m), 1,62-1,41 (5H, m).	486

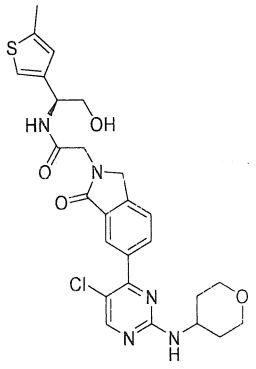
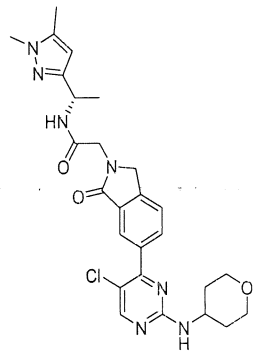
277		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(3R)-3-hydroxypiperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,04-8,02 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 4,89 (1H, br s), 4,56 (2H, s), 4,49-4,44 (2H, m), 4,07-4,01 (0,5H, m), 3,98-3,91 (1H, m), 3,90-3,83 (2H, m), 3,65 (1H, t), 3,56 (0,5H, dd), 3,42-3,34 (4H, m), 3,25-3,19 (0,5H, m), 3,15-3,07 (0,5H, m), 1,90-1,66 (4H, m), 1,61-1,28 (4H, m).	486
278		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetylpiperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,59 (1H, br d), 4,69-4,44 (4H, m), 4,44-4,10 (2H, m), 4,00-3,90 (1H, m), 3,90-3,81 (2H, m), 3,38 (2H, t), 1,92-1,72 (3H, m), 1,72-1,37 (7H, m), 1,37-1,02 (6H, m).	498

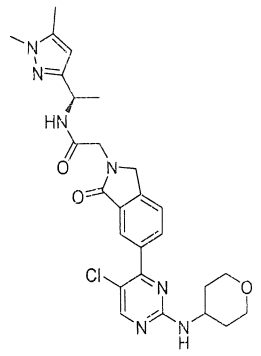
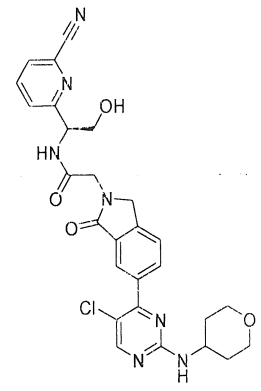
279		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(4-xyclopropylpiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,04-8,02 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 4,57 (2H, s), 4,49 (1H, d), 4,45 (1H, d), 4,31 (1H, d), 3,99-3,82 (4H, m), 3,42-3,35 (2H, m), 3,01 (1H, t), 2,62-2,53 (1H, m), 1,89-1,82 (2H, m), 1,80-1,68 (2H, m), 1,59-1,48 (2H, m), 1,37-1,23 (1H, m), 1,23-1,08 (1H, m), 0,86-0,75 (1H, m), 0,64-0,54 (1H, m), 0,41-0,35 (2H, m), 0,14-0,09 (2H, m).	510

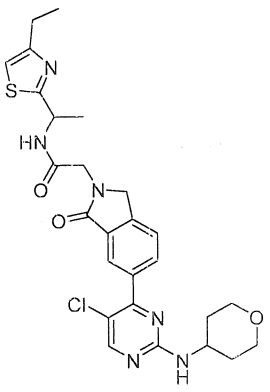
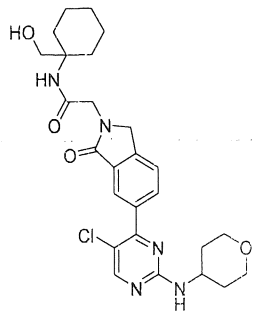
280		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3,3-dimetylbutan-2-yl]axetamit	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,98 (1H, dd), 7,77-7,71 (2H, m), 7,59 (1H, br d), 4,60 (2H, s), 4,43 (1H, t), 4,29 (1H, d), 4,26 (1H, d), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,69-3,55 (2H, m), 3,42-3,36 (2H, m), 1,90-1,81 (2H, m), 1,59-1,48 (2H, m), 0,88 (9H, s).	502

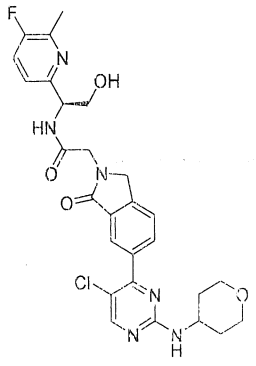
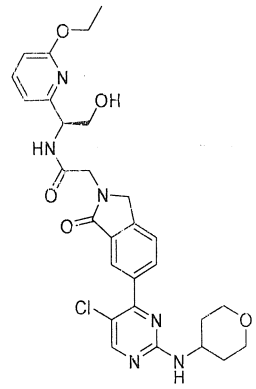
281		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-1-xyclopropyl-2-hydroxypropyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,05-8,03 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,83 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 4,63 (1H, d), 4,59 (2H, s), 4,27 (1H, d), 4,24 (1H, d), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,79-3,71 (1H, m), 3,38 (2H, t), 3,09 (1H, td), 1,85 (2H, d), 1,60-1,47 (2H, m), 1,06 (3H, d), 1,04-0,94 (1H, m), 0,48-0,40 (1H, m), 0,40-0,32 (1H, m), 0,25-0,20 (2H, m).	500

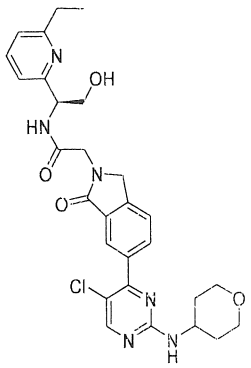
282		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(diflometyl)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,63 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,01-7,96 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,61-7,54 (3H, m), 6,92 (1H, t), 5,02-4,97 (1H, m), 4,95 (1H, t), 4,61 (2H, d), 4,35 (2H, s), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,82-3,68 (2H, m), 3,38 (2H, t), 1,90-1,81 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m).	573
283		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,67 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,08 (1H, t), 8,04-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,79 (1H, d), 7,73 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 5,03-4,95 (2H, m), 4,61 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,35 (2H, s), 3,93 (1H, d), 3,90-3,82 (2H, m), 3,82-3,70 (2H, m), 3,43-3,34 (2H, m), 1,89-1,81 (2H, m), 1,59-1,48 (2H, m).	591

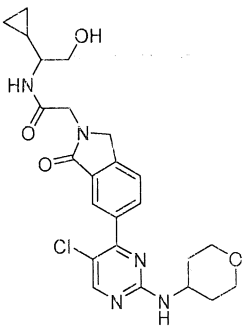
284		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(5-metylthiophen-3-yl)etyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,26-8,23 (1H, m), 8,08 (1H, dd), 7,71 (1H, dd), 7,05-7,03 (1H, m), 6,81-6,78 (1H, m), 5,07 (1H, dd), 4,69 (2H, s), 4,43 (2H, s), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,93 (2H, m), 3,83 (1H, dd), 3,75 (1H, dd), 3,55 (2H, td), 2,46 (3H, d), 2,05-1,97 (2H, m), 1,69-1,57 (2H, m).	542
285		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,04-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 5,93 (1H, s), 4,95-4,87 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,21 (2H, s), 3,98-3,91 (1H, m), 3,87 (2H, d), 3,66 (3H, s), 3,38 (2H, t), 2,21 (3H, s), 1,85 (2H, d), 1,60-1,47 (2H, m), 1,34 (3H, d).	524

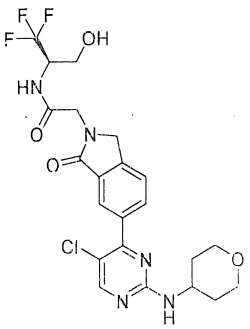
286		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,04-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 5,93 (1H, s), 4,96-4,87 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,21 (2H, s), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,83 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,38 (2H, t), 2,21 (3H, s), 1,90-1,81 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m), 1,34 (3H, d).	524
287		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(6-xyanopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,69 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,07-8,01 (2H, m), 7,98 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,76-7,69 (2H, m), 7,58 (1H, br d), 5,02-4,95 (2H, m), 4,61 (1H, d), 4,59 (1H, d), 4,34 (2H, s), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,77-3,71 (2H, m), 3,38 (2H, t), 1,89-1,81 (2H, m), 1,60-1,47 (2H, m).	548

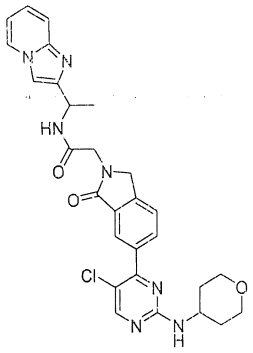
288		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(4-etyl-1,3-thiazol-2-yl)etyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,89 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,05-8,03 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,62-7,55 (1H, m), 7,15 (1H, s), 5,24-5,16 (1H, m), 4,63 (1H, d), 4,61 (1H, d), 4,28 (2H, s), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,83 (2H, m), 3,38 (2H, t), 2,73-2,68 (2H, m), 1,89-1,81 (2H, m), 1,59-1,47 (5H, m), 1,21 (3H, t).	541
289		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(hydroxymetyl)xycloh exyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,04-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,63-7,53 (1H, m), 7,35 (1H, s), 4,62 (1H, t), 4,59 (2H, s), 4,23 (2H, s), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,45 (2H, d), 3,38 (2H, t), 2,05-1,98 (2H, m), 1,85 (2H, d), 1,60-1,40 (7H, m), 1,35-1,14 (3H, m).	514

290		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-flo-6-metylpyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]axetamit	(DMSO-d6): 8,51 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,04-8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62-7,55 (2H, m), 7,26 (1H, dd), 4,91 (1H, q), 4,86 (1H, t), 4,61 (2H, s), 4,32 (2H, s), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,76-3,62 (2H, m), 3,38 (2H, t), 2,43 (3H, d), 1,85 (2H, d), 1,60-1,47 (2H, m).	555
291		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(6-etoxypyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]axetamit	(Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,09 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,65-7,60 (1H, m), 6,96 (1H, dd), 6,65 (1H, d), 5,05 (1H, t), 4,71 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,34-4,20 (2H, m), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,96 (2H, m), 3,93 (1H, dd), 3,87 (1H, dd), 3,55 (2H, td), 2,05-1,98 (2H, m), 1,70-1,57 (2H, m), 1,31 (3H, t).	567

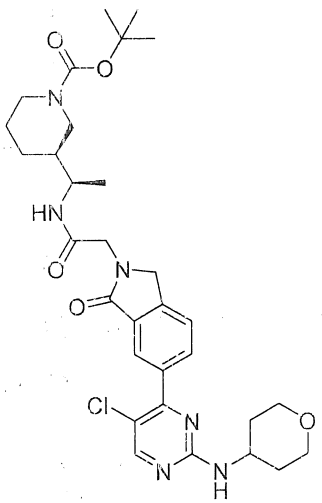
292		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(6-etylpyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]axetamit TFA	(Me-d3-OD): 8,47-8,39 (1H, m), 8,36 (1H, s), 8,24-8,21 (1H, m), 8,08 (1H, dd), 7,90-7,85 (1H, m), 7,83-7,78 (1H, m), 7,71 (1H, d), 5,19 (1H, t), 4,70 (1H, d), 4,67 (1H, d), 4,50 (1H, d), 4,45 (1H, d), 4,10-4,02 (1H, m), 4,01-3,93 (4H, m), 3,54 (2H, td), 3,12-3,05 (2H, m), 2,04-1,96 (2H, m), 1,70-1,56 (2H, m), 1,41 (3H, t).	551

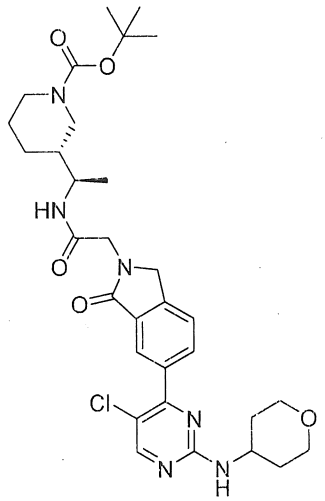
293		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl)axetamit	(DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,05-8,03 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,94 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 4,65 (1H, t), 4,59 (2H, s), 4,23 (1H, d), 4,21 (1H, d), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,84 (2H, m), 3,52-3,42 (2H, m), 3,38 (2H, t), 1,89-1,81 (2H, m), 1,59-1,48 (2H, m), 0,96-0,86 (1H, m), 0,47-0,39 (1H, m), 0,39-0,31 (1H, m), 0,29-0,16 (2H, m).	486

294		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]axetamit	(DMSO-d6): 8,71 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,05-8,04 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,59 (1H, br d), 5,20 (1H, t), 4,60 (2H, s), 4,59-4,51 (1H, m), 4,37 (1H, d), 4,31 (1H, d), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,74-3,66 (1H, m), 3,66-3,58 (1H, m), 3,38 (2H, td), 1,90-1,81 (2H, m), 1,61-1,47 (2H, m).	514

295		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}etyl)axetamit	(DMSO-d6): 8,56 (1H, d), 8,53-8,49 (1H, m), 8,45 (1H, s), 8,05-8,03 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,79 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,58 (1H, br d), 7,50 (1H, dd), 7,24-7,19 (1H, m), 6,86 (1H, td), 5,17-5,09 (1H, m), 4,63 (2H, s), 4,27 (2H, s), 3,98-3,90 (1H, m), 3,90-3,83 (2H, m), 3,38 (2H, t), 1,89-1,81 (2H, m), 1,59-1,51 (2H, m), 1,49 (3H, d).	546

Các ví dụ 296 và 297: tert-Butyl 3-{1-[2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamido]etyl}piperidin-1-carboxylat



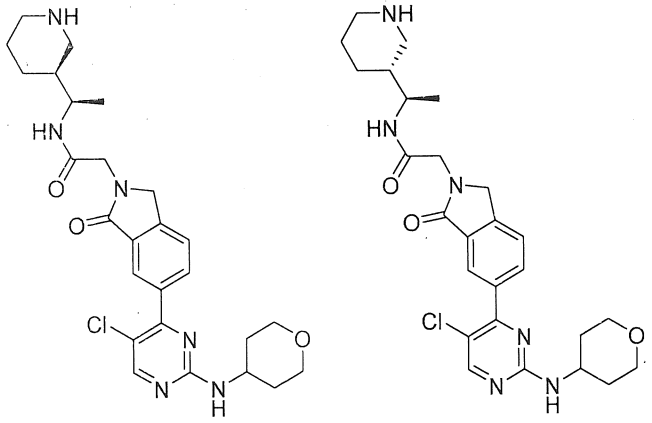


Thêm DCM (0,1 M), DIPEA (1,2 đương lượng) và sau đó là tert-butyl este của axit 3-(1-amino-etyl)-piperidin-1-carboxylic (1,5 đương lượng) vào HATU (1,2 đương lượng) và axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) (1,0 đương lượng) trong môi trường khí nitơ. Khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng bằng cách pha loãng với nước và chiết bằng EtOAc (x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối và làm khô trên $MgSO_4$. Lọc các sản phẩm và làm bay hơi đến khi khô. Tách các chất đồng phân không đối quang (Các ví dụ 296 và 297) bằng HPLC điều chế.

Chất đồng phân không đối quang thứ nhất (ví dụ 296): 1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,35 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, dd), 4,68 (2H, s), 4,35 (2H, s), 4,12-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (3H, m), 3,92-3,77 (2H, m), 3,54 (2H, dt), 2,92-2,82 (1H, m), 2,82-2,58 (1H, m), 2,01 (2H, d), 1,94-1,85 (1H, m), 1,76-1,69 (1H, m), 1,69-1,58 (2H, m), 1,57-1,49 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,44-1,37 (1H, m), 1,31 (1H, d), 1,21 (3H, d). LC-MS: $[M+H]^+ = 613$.

Chất đồng phân không đối quang thứ hai (ví dụ 297): 1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 4,70 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,11-4,03 (2H, m), 4,02-3,93 (3H, m), 3,86-3,77 (1H, m), 3,55 (2H, dt), 2,83-2,71 (1H, m), 2,56 (1H, s), 2,01 (2H, d), 1,96-1,86 (1H, m), 1,76-1,69 (1H, m), 1,69-1,58 (2H, m), 1,48 (10H, s), 1,33-1,21 (2H, m), 1,19 (3H, d). LC-MS: $[M+H]^+ = 613$.

Các ví dụ 298 và 299: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(piperidin-3-yl)etyl]axetamit HCl



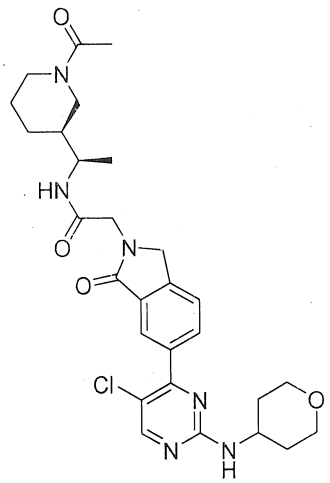
Thêm HCl bão hòa trong EtOAc vào mỗi chất đồng phân không đối quang của tert-butyl 3-{1-[2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-

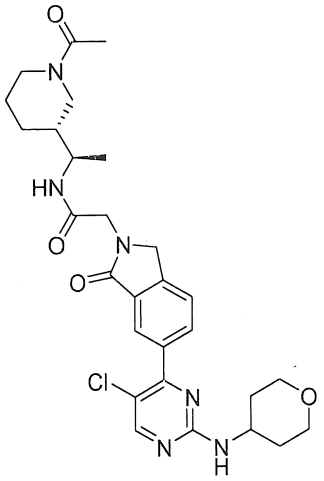
isoindol-2-yl)axetamido]etyl}piperidin-1-carboxylat (ví dụ 296 hoặc 297), và khuấy các chất phản ứng này trong 2 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp này trong chân không, và lặp lại sau đó bổ sung MeOH (x2) vào thu được các hợp chất của ví dụ 298 hoặc 299 là chất rắn không màu (muối HCl).

Chất đồng phân không đối quang thứ nhất (ví dụ 298): 1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,44 (1H, s), 8,26 (1H, d), 8,20 (0,5H, d), 8,12 (1H, dd), 7,76 (1H, dd), 4,74 (1H, d), 4,70 (1H, d), 4,42 (1H, d), 4,30 (1H, d), 4,15-4,04 (1H, m), 4,04-3,96 (3H, m), 3,55 (2H, td), 3,40-3,34 (2H, m), 2,92 (1H, td), 2,78 (1H, t), 2,05-1,88 (5H, m), 1,78-1,61 (3H, m), 1,44-1,33 (1H, m), 1,23 (3H, d).

Chất đồng phân không đối quang thứ hai (ví dụ 299): 1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,21 (0,5, m), 8,08 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 4,74 (1H, d), 4,69 (1H, d), 4,40 (1H, d), 4,29 (1H, d), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,94 (2H, m), 3,93-3,83 (1H, m), 3,54 (2H, td), 3,41 (1H, d), 2,99-2,86 (1H, m), 2,76 (1H, t), 2,04-1,93 (4H, m), 1,88-1,58 (4H, m), 1,44-1,33 (1H, m), 1,24 (3H, d).

Các ví dụ 300 và 301: N-[1-(1-axetylpiperidin-3-yl)etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit





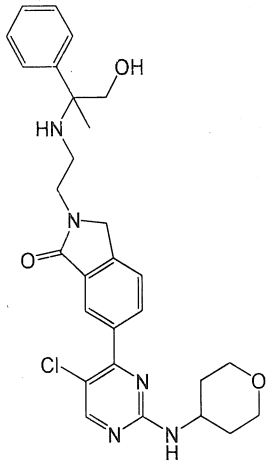
Thêm DCM (0,1 M), DIPEA (1,2 đương lượng) và sau đó thêm axit axetic (1,2 đương lượng) vào HATU (1,2 đương lượng) và 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(piperidin-3-yl)etyl]axetamit HCl (ví dụ 298 hoặc 299) (1,0 đương lượng) vào trong môi trường khí nitơ. Khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng bằng cách pha loãng với axit xitric (5%, trong nước) và chiết bằng EtOAc (x3). Rửa các lớp hữu cơ

gom lại bằng nước muối và làm khô trên $MgSO_4$. Lọc các sản phẩm và làm bay hơi đến khi khô thu được các chất đồng phân không đối quang của ví dụ 300 hoặc 301.

Chất đồng phân không đối quang thứ nhất (ví dụ 300): 1H NMR (400 MHz, (Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, d), 8,1 1-8,05 (1H, m), 7,72 (1H, d), 4,69 (2H, d), 4,49-4,32 (3H, m), 4,10-4,02 (1H, m), 4,02-3,84 (3H, m), 3,83-3,68 (1H, m), 3,58-3,47 (2H, m), 3,18-3,10 (0,5H, m), 2,91 (0,5H, dd), 2,73-2,54 (1H, m), 2,05-1,93 (3H, m), 1,86-1,75 (1H, m), 1,69-1,58 (2H, m), 1,55-1,32 (6H, m), 1,23 (1,5H, d), 1,21 (1,5H, d). LC-MS: $[M+H]^+ = 555$.

Chất đồng phân không đối quang thứ hai (ví dụ 301): 1H NMR (400 MHz, (Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,25-8,22 (1H, m), 8,08 (1H, dt), 7,76-7,71 (1H, m), 4,73-4,69 (2H, m), 4,52-4,32 (3H, m), 4,10-4,02 (1H, m), 4,02-3,96 (2H, m), 3,93-3,75 (2H, m), 3,55 (2H, td), 3,14-3,05 (0,5H, m), 2,89 (0,5H, dd), 2,73-2,63 (0,5H, m), 2,49 (0,5H, dd), 2,02 (2H, d), 1,97-1,92 (1H, m), 1,86-1,73 (1H, m), 1,69-1,55 (3H, m), 1,52-1,34 (5H, m), 1,21 (2H, d), 1,19 (1H, d). LC-MS: $[M+H]^+ = 555$.

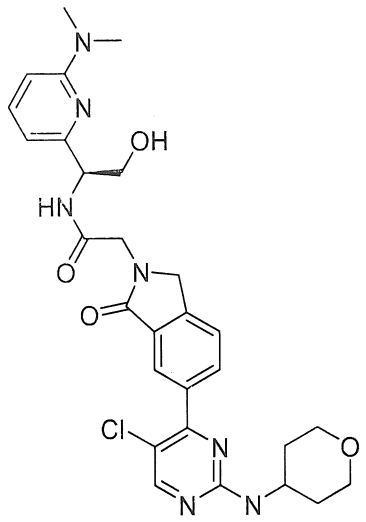
Ví dụ 302: 6-{5-Clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(1-hydroxy-2-phenylpropan-2-yl)amino]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm 4-aminooxan (7 µL, 0,07 mmol) và DIPEA (11 µL, 0,07 mmol) vào 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-{2-[(1-hydroxy-2-phenylpropan-2-yl)amino]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (chế phẩm 419) (10 mg, 0,02 mmol) trong EtOH. Khuấy hỗn hợp này trong lọ nhỏ phản ứng ở 90°C trong 24 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp này trong chân không và tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế thu được sản phẩm này là chất rắn không màu

(2 mg, 18%). 1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,37 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,07 (1H, dd), 7,69 (1H, d), 7,40-7,33 (2H, m), 7,19-7,14 (3H, m), 4,65-4,47 (2H, m), 4,12-4,03 (1H, m), 4,03-3,95 (2H, m), 3,80-3,65 (2H, m), 3,63-3,51 (4H, m), 2,83-2,75 (1H, m), 2,66-2,57 (1H, m), 2,05-1,98 (2H, m), 1,70-1,58 (2H, m), 1,49 (3H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 522.

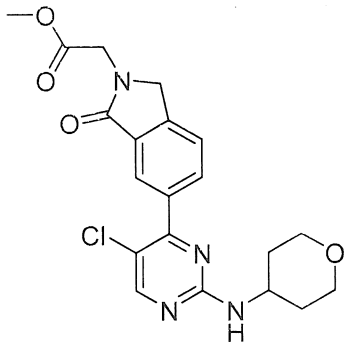
Ví dụ 303: 2-(6-{5-Clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]axetamit



Hòa tan (2S)-2-Amino-2-(6-bromopyridin-2-yl)etanol HCl (100 mg, 0,40 mmol) trong dimetylamin (3,0 mL, 2M trong THF). Gia nhiệt hỗn hợp này bằng vi sóng ở 60°C trong 1 giờ, tiếp theo là 120°C trong tổng thời gian là 18 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách pha loãng với K_2CO_3 (dung dịch trong nước bão hòa) và chiết bằng EtOAc (x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối và làm khô trên $MgSO_4$. Lọc sản phẩm này và làm bay hơi trong chân không và sản phẩm này được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. LC-MS: $[M+H]^+$ = 182. Thêm DCM (4,0 mL), sau đó là DIPEA (52 µL, 0,30 mmol) trong môi trường khí nitơ vào TBTU (99 mg, 0,30 mmol) và axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) (80 mg, 0,20 mmol). Sau 10 phút thêm amin vào. Khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng bằng cách pha loãng với axit xitric (5%, trong nước) và chiết bằng EtOAc (x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối và làm khô trên $MgSO_4$. Lọc sản phẩm này và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế, và làm khô bằng thiết bị Genevac, thu được 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-

(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]axetamit (ví dụ 303) là chất rắn không màu (53 mg, 47%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,45 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,05-8,03 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,63-7,53 (1H, m), 7,45 (1H, dd), 6,55 (1H, d), 6,50 (1H, d), 4,82-4,76 (2H, m), 4,62 (2H, s), 4,34 (1H, d), 4,31 (1H, d), 3,99-3,90 (1H, m), 3,90-3,82 (2H, m), 3,77-3,70 (1H, m), 3,68-3,61 (1H, m), 3,38 (2H, t), 2,98 (6H, s), 1,89-1,81 (2H, m), 1,60-1,48 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+ = 566$.

Ví dụ 304: Metyl 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat



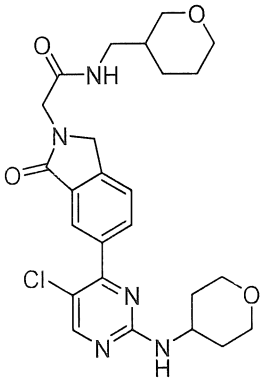
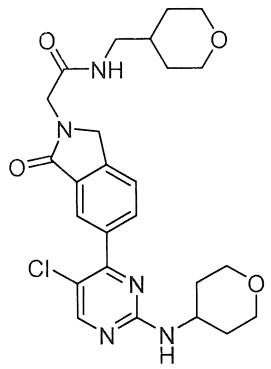
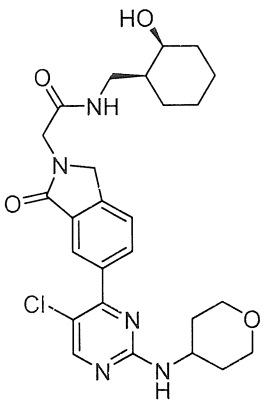
Hợp chất nêu tại đề mục được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 4.

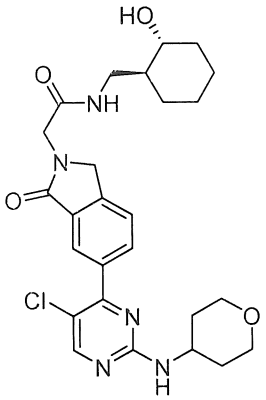
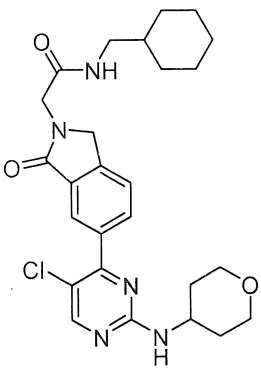
1H NMR (400Mz, Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,10 (1H, dd), 7,73 (1H, dd), 4,69 (2H, s), 4,49 (2H, s), 4,11-4,02 (1H, m), 4,02-3,95 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,59-3,51 (2H, m), 2,06-1,98 (2H, m), 1,70-1,58 (2H, m). LC-MS: $[M+H]^+ = 417$.

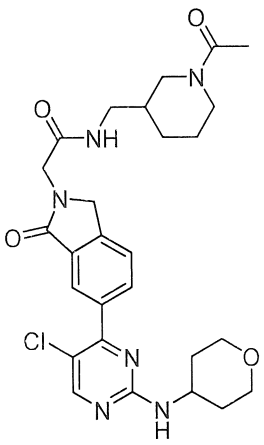
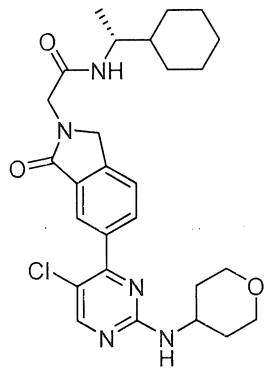
Các ví dụ 305-316

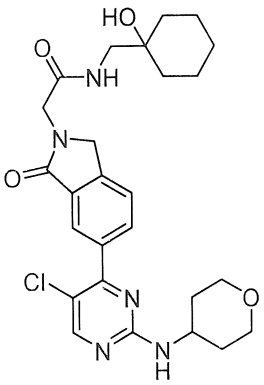
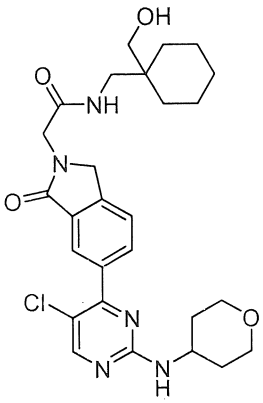
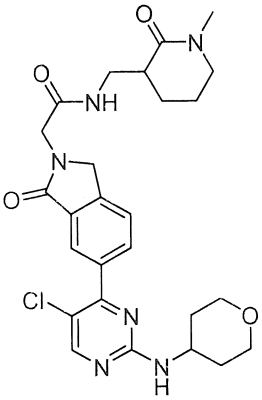
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 2, từ axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) và amin tương ứng:

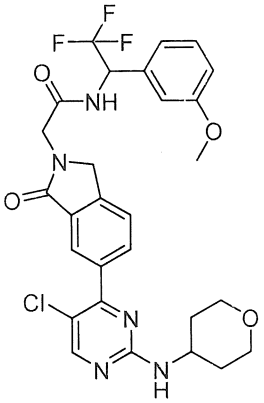
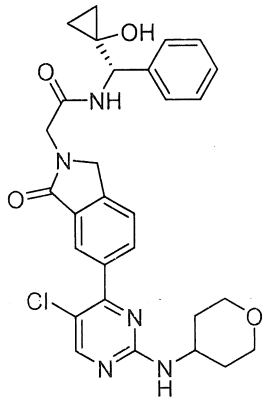
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

305		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(oxan-3-yl)metyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,34 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 6,64 (1H, s), 5,31 (1H, d), 4,63 (2H, s), 4,28 (2H, s), 4,14-4,04 (1H, m), 4,04-3,89 (2H, m), 3,89-3,71 (2H, m), 3,63-3,46 (2H, m), 3,45-3,30 (1H, m), 3,25-3,07 (3H, m), 2,12-1,97 (2H, m), 1,83-1,76 (2H, m), 1,70-1,36 (4H, m), 1,34-1,17 (1H, m).	500
306		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(oxan-4-yl)metyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,35 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,04 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 6,49 (1H, s), 5,18 (1H, d), 4,64 (2H, s), 4,28 (2H, s), 4,17-4,06 (1H, m), 4,06-3,92 (4H, m), 3,61-3,48 (3H, m), 3,42-3,30 (2H, m), 3,23-3,11 (2H, m), 2,12-2,04 (2H, m), 1,83-1,70 (1H, m), 1,59-1,54 (2H, m), 1,38-1,20 (3H, m).	500
307		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[(1S,2S)-2-	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,39-8,32 (1H, m), 8,30 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,58 (1H, d), 6,82 (1H, s), 5,33-5,17 (1H, m), 4,72-4,52 (2H, m), 4,39-4,18 (2H, m), 4,18-3,88 (3H, m), 3,88-3,71	514

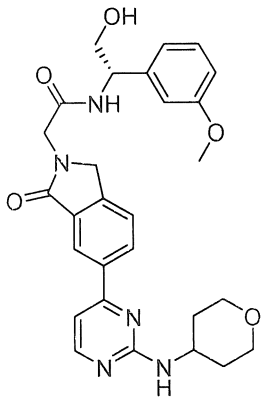
		hydroxyxyclohexyl] metyl}axetamit	(1H, m), 3,64-3,47 (3H, m), 3,04-2,88 (1H, m), 2,07 (2H, d), 1,88-1,67 (5H, m), 1,65-1,53 (4H, m), 1,48-1,38 (3H, m).	
308		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl] metyl}axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,34 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,03 (1H, dd), 7,59 (1H, d), 7,06 (1H, s), 5,26 (1H, d), 4,64 (2H, s), 4,30 (2H, d), 4,14-3,95 (3H, m), 3,87-3,75 (1H, m), 3,61-3,46 (2H, m), 3,24-3,15 (1H, m), 2,97-2,86 (1H, m), 2,06 (2H, d), 1,91 (1H, d), 1,73-1,52 (6H, m), 1,46-1,33 (1H, m), 1,33-1,11 (3H, m), 1,11-0,96 (1H, m).	514
309		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(xyclohexylmetyl)axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,35 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,04 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 6,32 (1H, s), 5,18 (1H, d), 4,63 (2H, s), 4,28 (2H, s), 4,17-3,96 (3H, m), 3,62-3,49 (2H, m), 3,12 (2H, t), 2,07 (2H, d), 1,70 (5H, d), 1,53-1,38 (2H, m), 1,33-1,13 (4H, m), 0,98-0,86 (2H, m).	498

310		N-[(1-axetylpiperidin-3-yl)metyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,32 (1H, d), 8,26 (1H, d), 8,04-7,94 (1H, m), 7,56 (1H, d), 7,09 (1H, s), 4,64 (2H, s), 4,30 (2H, d), 4,10-4,02 (2H, m), 3,99 (2H, d), 3,58-3,50 (3H, m), 3,40-3,24 (1H, m), 3,24-3,08 (1H, m), 3,08-2,94 (1H, m), 2,86-2,70 (1H, m), 2,41-2,22 (2H, m), 2,06-2,04 (2H, m), 2,00 (3H, s), 1,82 (1H, d), 1,77-1,64 (2H, m), 1,64-1,50 (2H, m).	541
311		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-xyclohexyletyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,35 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,04 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 6,07 (1H, d), 5,16 (1H, d), 4,64 (2H, s), 4,34-4,18 (2H, m), 4,17-4,05 (1H, m), 4,05-3,94 (2H, m), 3,92-3,80 (1H, m), 3,62-3,53 (2H, m), 3,51 (3H, d), 2,08 (2H, d), 1,77-1,67 (3H, m), 1,67-1,59 (3H, m), 1,38-1,26 (1H, m), 1,10 (3H, d), 1,00-0,90 (3H, m).	512

312		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1-hydroxyxyclohexyl)metyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,35 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,04 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 6,61-6,46 (1H, m), 5,15 (1H, d), 4,65 (2H, s), 4,33 (2H, s), 4,20-4,05 (1H, m), 4,05-3,93 (2H, m), 3,66-3,45 (2H, m), 3,32 (2H, d), 2,08 (2H, d), 1,66-1,60 (2H, m), 1,47-1,38 (3H, m), 1,38-1,20 (4H, m), 0,94-0,79 (3H, m).	514
313		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[1-(hydroxymetyl)xyclohexyl]metyl}axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,36 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,05 (1H, dd), 7,61 (1H, d), 6,79 (1H, d), 5,17 (1H, d), 4,64 (2H, s), 4,31 (2H, s), 4,17-4,05 (1H, m), 4,05-3,91 (2H, m), 3,66-3,46 (2H, m), 3,31 (2H, d), 3,25 (3H, t), 2,07 (2H, d), 1,45 (6H, s), 1,39-1,32 (2H, m), 1,32-1,22 (3H, m).	528
314		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1-metyl-2-oxopiperidin-3-	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,35 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,04 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 6,06 (1H, d), 5,16 (1H, d), 4,64 (2H, s), 4,37-4,19 (2H, m), 4,16-4,05 (1H, m), 4,05-3,96 (2H, m), 3,92-3,80 (1H, m), 3,62-3,53 (2H,	528

		yl)metyl]axetamit	m), 3,51 (3H, d), 2,08 (2H, d), 1,75-1,60 (6H, m), 1,38-1,11 (4H, m), 0,99-0,91 (3H, m).	
315		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2,2,2-triflo-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,33 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,05 (1H, dd), 7,67 (1H, d), 7,34 (1H, t), 7,09 (2H, d), 7,04-6,94 (1H, m), 5,73 (1H, q), 4,65 (2H, s), 4,57-4,42 (2H, m), 4,08-3,90 (3H, m), 3,83 (3H, s), 3,60-3,46 (2H, m), 2,02-1,96 (2H, m), 1,70-1,54 (2H, m).	591
316		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(S)-(1-hydroxyxyclopropyl)(phenyl)metyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,30 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,44 (2H, d), 7,39-7,29 (2H, m), 7,25 (1H, t), 4,80 (1H, s), 4,61 (2H, s), 4,54-4,36 (2H, m), 4,06-3,88 (3H, m), 3,50 (2H, t), 1,97 (2H, d), 1,80-1,51 (2H, m), 0,85-0,64 (4H, m).	549

Ví dụ 317: N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]-2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

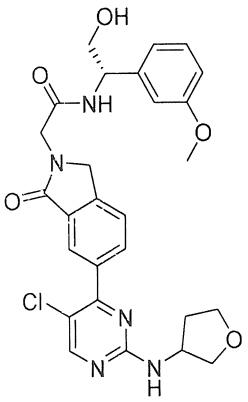
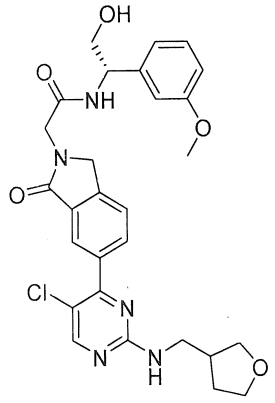


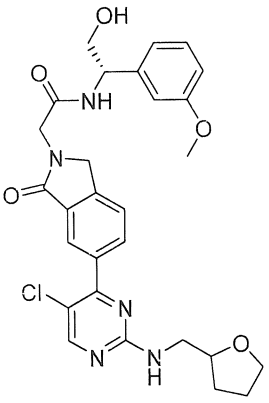
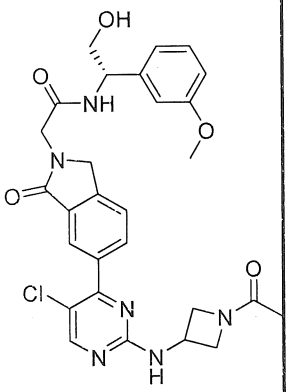
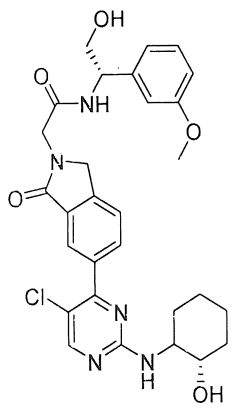
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình để điều chế Chế phẩm 4 từ 2-[6-(2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit (chế phẩm 167) với EtOH làm dung môi. 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,47 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,29 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 7,25 (1H, t), 7,12 (1H, d), 7,05 (1H, d), 6,89 (1H, d), 6,85 (1H, d), 6,82 (1H, dd), 5,20 (1H, d), 5,08 (1H, q), 4,77-4,53 (2H, m), 4,44-4,28 (2H, m), 4,27-4,11 (1H, m), 4,09-3,98 (2H, m), 3,94-3,82 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,68-3,54 (2H, m), 2,12 (2H, d), 1,70-1,64 (2H, m). MS: $[M+H]^+ = 518$.

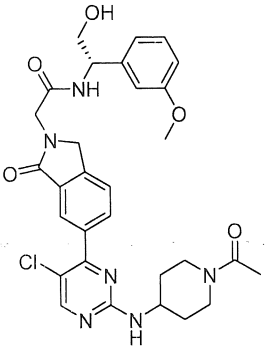
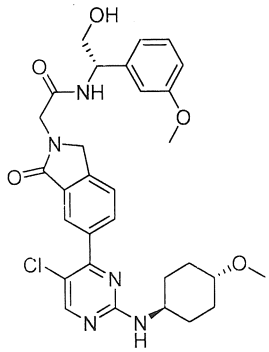
Các ví dụ 318-325

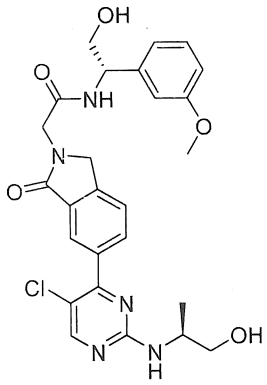
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình để điều chế Chế phẩm 4 từ 2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit (chế phẩm 169) với EtOH làm dung môi.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

318		2-(6-{5-clo-2-[(oxolan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,36 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,25 (1H, t), 7,20 (1H, d), 6,89 (1H, d), 6,85 (1H, s), 6,81 (1H, dd), 5,49 (1H, d), 5,07 (1H, q), 4,76-4,57 (3H, m), 4,43-4,24 (2H, m), 4,05-3,97 (2H, m), 3,92-3,85 (3H, m), 3,83-3,73 (5H, m), 2,44-2,29 (1H, m), 1,98-1,87 (1H, m).	538
319		2-[6-(5-clo-2-{[(oxolan-3-yl)metyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,38-8,33 (1H, m), 8,32 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,24 (1H, t), 7,18 (1H, d), 6,89 (1H, d), 6,85 (1H, d), 6,81 (1H, dd), 5,42 (1H, s), 5,08 (1H, q), 4,75-4,49 (2H, m), 4,49-4,23 (2H, m), 3,98-3,80 (5H, m), 3,80-3,71 (4H, m), 3,71-3,60 (1H, m), 3,53-3,46 (3H, m), 2,16-2,05 (1H, m), 1,76-1,67 (1H, m).	552

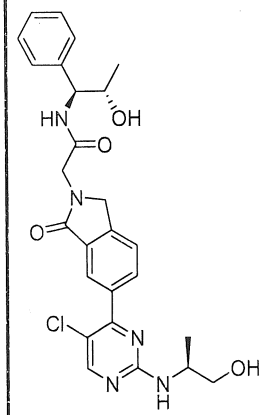
320		2-[6-(5-clo-2-{[(oxolan-2-yl)metyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,34 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,27-7,15 (2H, m), 6,89 (1H, d), 6,85 (1H, d), 6,81 (1H, dd), 5,61 (1H, d), 5,08 (1H, q), 4,76-4,55 (2H, m), 4,45-4,28 (2H, m), 4,22-4,04 (1H, m), 3,98-3,82 (3H, m), 3,80 (1H, d), 3,77 (3H, s), 3,74-3,65 (1H, m), 3,55-3,43 (2H, m), 1,97 (3H, s), 1,73-1,66 (1H, m).	552
321		2-(6-{2-[(1-axetylazetidin-3-yl)amino]-5-clopyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,39 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,06 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,25 (1H, d), 6,89 (1H, d), 6,86 (1H, s), 6,82 (1H, dd), 5,15-4,97 (1H, m), 4,81-4,55 (3H, m), 4,53-4,23 (4H, m), 4,10-3,96 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,81-3,71 (3H, m), 2,86-2,57 (1H, m), 1,89 (3H, s).	565
322		2-[6-(5-clo-2-{[(1S,2S)-2-hydroxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,29 (1H, d), 8,20 (1H, s), 7,97 (1H, d), 7,62-7,41 (2H, m), 7,21 (1H, t), 6,96-6,83 (2H, m), 6,78 (1H, dd), 5,13-5,00 (1H, m), 4,86 (1H, s), 4,77-4,50 (2H,	566

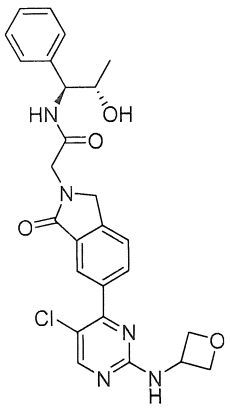
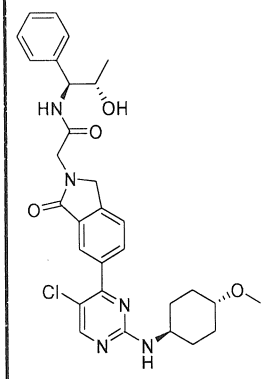
		hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	m), 4,50-4,22 (2H, m), 4,22-3,99 (1H, m), 3,95 (1H, d), 3,91-3,77 (3H, m), 3,75 (3H, s), 3,73-3,59 (2H, m), 3,28-2,95 (2H, m), 2,13-2,02 (2H, m), 1,75-1,58 (2H, m).	
323		2-(6-{2-[(1-axetylpiperidin-4-yl)amino]-5-clopyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,35 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 7,25 (1H, t), 6,89 (1H, d), 6,85 (1H, s), 6,81 (1H, dd), 5,08 (1H, q), 4,75-4,56 (2H, m), 4,54-4,27 (3H, m), 3,95-3,81 (3H, m), 3,77 (3H, s), 3,34-3,10 (1H, m), 3,10-2,68 (3H, m), 2,21-2,01 (5H, m), 1,55-1,22 (2H, m).	593
324		2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,31 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,97 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,50 (1H, d), 7,20 (1H, t), 6,95-6,83 (2H, m), 6,76 (1H, dd), 5,28 (1H, s), 5,07 (1H, s), 4,74-4,50 (2H, m), 4,50-4,20 (2H, m), 3,99-3,76 (3H, m), 3,73 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,28-3,09 (1H, m), 2,13 (5H, dd), 1,47-1,26 (4H, m).	580

325		2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,29 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,99 (1H, dd), 7,62 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,21 (1H, t), 6,92-6,82 (2H, m), 6,78 (1H, dd), 5,59 (1H, s), 5,11-5,02 (1H, m), 4,75-4,49 (2H, m), 4,48-4,22 (2H, m), 4,23-4,10 (1H, m), 3,92-3,79 (2H, m), 3,77-3,61 (7H, m), 1,27 (3H, d).	526

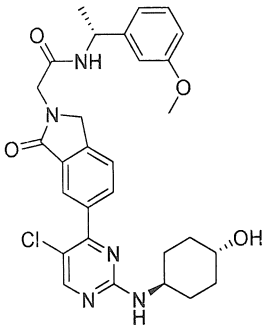
Các ví dụ 326-328

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình để điều chế Chế phẩm 4 từ 2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit (chế phẩm 170) với EtOH làm dung môi.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
326		2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,30 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,01 (1H, dd), 7,60-7,40 (2H, m), 7,30-7,28 (4H, m), 7,27-7,18 (1H, m), 5,55 (1H, d), 4,88 (1H, dd), 4,77-4,49 (2H, m), 4,49-4,24 (2H, m), 4,24-4,12 (1H, m), 4,12-4,01 (1H, m), 3,80-3,61 (2H, m), 3,31-	510

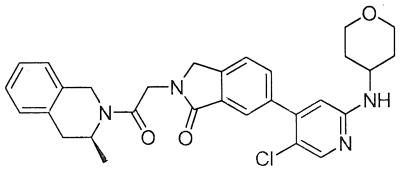
			3,18 (1H, m), 1,28 (3H, d), 1,18 (3H, d).	
327		2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,38 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,43-7,31 (4H, m), 7,31-7,21 (1H, m), 5,13-5,03 (1H, m), 4,95 (2H, t), 4,73-4,57 (4H, m), 4,57-4,29 (2H, m), 4,09-3,99 (1H, m), 3,39-3,34 (1H, m), 1,46-1,19 (1H, m), 1,13 (3H, d).	508
328		2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,34 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,10-8,03 (1H, m), 7,70 (1H, d), 7,43-7,30 (4H, m), 4,66 (2H, s), 4,52-4,36 (2H, m), 4,09-4,00 (1H, m), 3,81 (1H, d), 3,37 (3H, s), 3,32-3,19 (3H, m), 2,18-2,03 (4H, m), 1,46-1,27 (4H, m), 1,12 (3H, d).	564

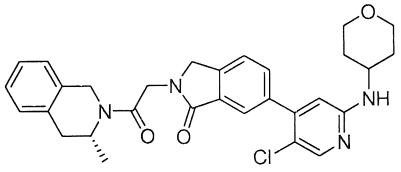
Ví dụ 329: 2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-hydroxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình để điều chế Chế phẩm 4 từ 2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit (chế phẩm 171) với EtOH làm dung môi. 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,33 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,03-6,85 (2H, m), 6,82 (1H, s), 6,76 (1H, dd), 5,39 (1H, d), 5,14-5,02 (1H, m), 4,72-4,52 (2H, m), 4,30 (2H, s), 3,94 (2H, d), 3,75 (3H, s), 1,85-1,72 (8H, m), 1,47 (3H, d). MS: $[M+H]^+$ = 564.

Các ví dụ 330 và 331: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-2-{2-[(3S)-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on và 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-2-{2-[(3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on





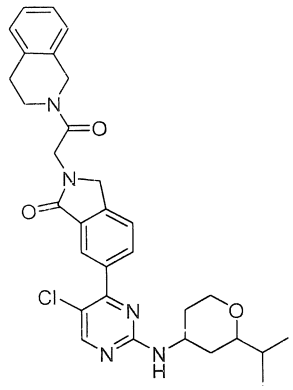
Ví dụ 186 (106 mg, 0,20 mmol) được tách bằng cách sử dụng HPLC điều chế, tách các chất đồng phân quang học thu được hai chất đồng phân đối ảnh ở dạng các chất rắn không màu.

Ví dụ 330 (3 mg) 1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,76 (1H, s), 8,64-8,57 (1H, m), 8,28 (1H, s), 7,68 (1H, d), 7,27-7,20 (4H, m), 5,15-4,98 (1H, m), 4,74-4,64 (6H, m), 4,41-4,28 (1H, m), 4,14-3,92 (2H, m), 3,73-3,63 (2H, m), 3,20-3,05 (1H, m), 2,84-2,69 (1H, m), 2,05 (3H, d), 1,87-1,71 (2H, m), 1,12 (3H, d). MS: $[M+H]^+$ = 531.

Ví dụ 331 (3 mg) 1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,76 (1H, s), 8,67-8,52 (1H, m), 8,32-8,27 (1H, m), 7,69 (1H, d), 7,27-7,20 (4H, m), 5,10-4,97 (1H, m), 4,73-4,66

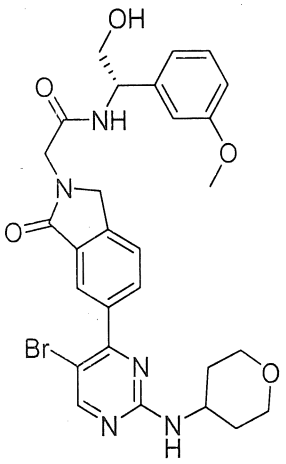
(6H, m), 4,41-4,27 (1H, m), 4,05 (2H, d), 3,68 (2H, dd), 3,19-3,04 (1H, m), 2,81-2,70 (1H, m), 2,09-1,99 (3H, m), 1,84-1,73 (2H, m), 1,12 (3H, d). MS: $[M+H]^+ = 531$.

Ví dụ 332: 6-(5-clo-2-{[2-(propan-2-yl)oxan-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình trong Các ví dụ 159-179 bằng cách sử dụng 2-iso-propyloxan-4-amin là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân không đối quang tỷ lệ 1:1. 1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,41-8,30 (1H, m), 8,30-8,15 (1H, m), 8,09 (1H, t), 7,75-7,64 (1H, m), 7,29-7,11 (4H, m), 5,50 (2H, s), 4,71 (2H, d), 4,68 (2H, s), 4,36-4,26 (1H, m), 3,94-3,72 (4H, m), 3,47-3,38 (1H, m), 3,08-2,97 (1H, m), 2,97-2,85 (1H, m), 2,04 (2H, s), 1,96-1,61 (4H, m), 1,07-0,83 (6H, m). MS: $[M+H]^+ = 560$.

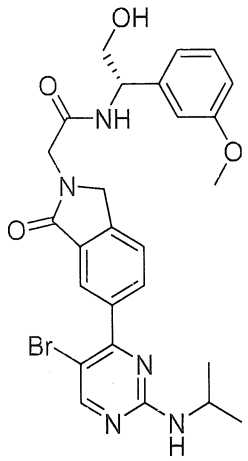
Ví dụ 333: 2-(6-{5-bromo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit



Được điều chế từ axit 2-(6-{5-bromo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (chế phẩm 175) và amin tương ứng theo cách tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 2. 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,44 (1H, s), 8,20

(1H, s), 7,93 (1H, d), 7,58-7,40 (2H, m), 7,21 (1H, t), 6,95-6,83 (2H, m), 6,83-6,72 (1H, m), 5,35 (1H, d), 5,08 (1H, q), 4,77-4,52 (2H, m), 4,52-4,20 (2H, m), 4,20-3,93 (3H, m), 3,93-3,79 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,54 (2H, t), 2,05 (2H, d), 1,67-1,48 (2H, m). MS: $[M+H]^+ = 596$.

Ví dụ 334: 2-(6-{5-bromo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

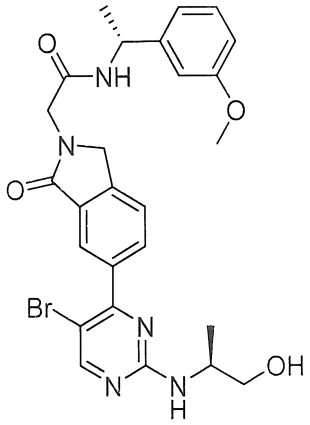
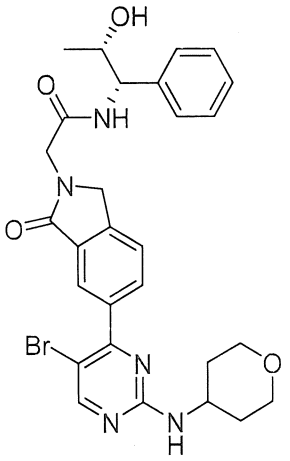


Được điều chế từ 2-[6-(5-bromo-2-clopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit (chế phẩm 176) và *iso*-propylamin theo cách tương tự với quy trình điều chế chế phẩm 4. 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,45 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,04-7,92 (1H, m), 7,58 (1H, d), 7,26-7,24 (1H, m), 7,07-6,94 (1H, m), 6,88 (1H, d), 6,86-6,77 (2H, m), 5,13-5,01 (2H, m), 4,73-4,55 (2H, m), 4,35 (2H, d), 4,23-4,12 (1H, m), 3,94-3,84 (2H, m), 3,78 (3H, s), 1,28 (6H, d). MS: $[M+H]^+ = 554$.

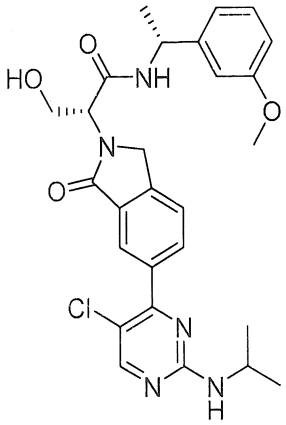
Các ví dụ 335 và 336

Được điều chế theo cách tương tự với ví dụ 334 từ Các chế phẩm 177 và 178.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

335		2-[6-(5-bromo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,41 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,95 (1H, dd), 7,53 (1H, d), 7,20 (1H, t), 6,91 (1H, d), 6,87 (1H, d), 6,83 (1H, s), 6,76 (1H, dd), 5,51 (1H, d), 5,14-5,03 (1H, m), 4,68-4,51 (2H, m), 4,29 (2H, s), 4,24-4,10 (1H, m), 3,81-3,62 (5H, m), 1,47 (3H, d), 1,29 (3H, d),	554
336		2-(6-{5-bromo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,43 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,93 (1H, dd), 7,51 (2H, dd), 7,29 (3H, s), 7,27-7,19 (1H, m), 5,41-5,29 (1H, m), 4,91-4,81 (1H, m), 4,71-4,54 (2H, m), 4,45-4,26 (2H, m), 4,10-4,02 (2H, m), 3,53 (2H, t), 3,42-3,35 (1H, m), 1,76 (2H, dd), 1,63-1,52 (2H, m), 1,42-1,34 (1H, m), 1,18 (4H, d),	580

Ví dụ 337: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

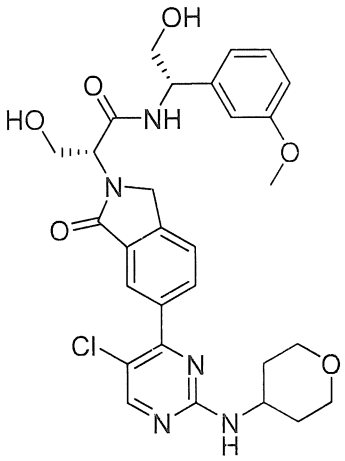
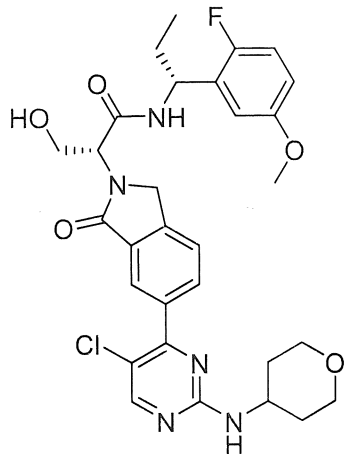


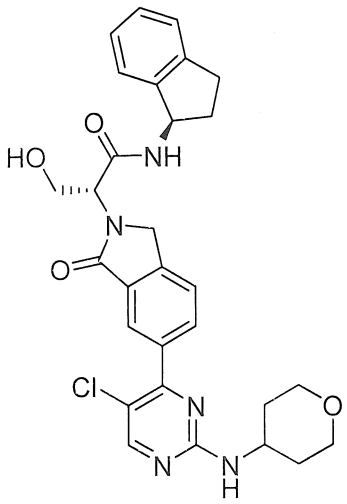
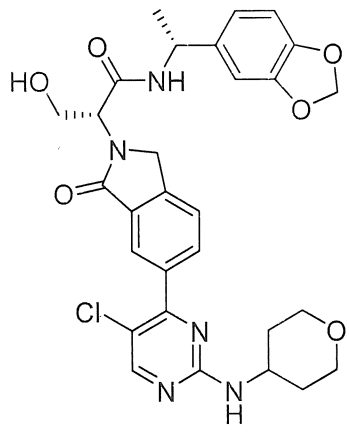
Gia nhiệt dung dịch được khuấy chứa metyl 2-(bromometyl)-5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)benzoat (chế phẩm 180, 100 mg, 0,27 mmol), (2R)-2-amino-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit (chế phẩm 182, 95 mg, 0,4 mmol) và DIPEA (0,09 mL, 0,5 mmol) trong MeCN (3 mL) đến 90°C trong 3 giờ. Thêm *iso*-Propylamin (0,1 mL, 1,17 mmol) vào và tiếp tục gia nhiệt qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng này và làm phân bố giữa nước (10 mL) và EtOAc (10 mL). Chiết tiếp phân đoạn nước này bằng EtOAc (2 x 10 mL) và làm khô các phân đoạn hữu cơ gom lại trên magie sulfat, lọc và cô. Tinh chế phần cặn sắc ký cột pha đảo (MeCN 20 – 60% trong nước) thu được hợp chất nêu tại đề mục (52 mg, 37%). 1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,38-8,25 (2H, m), 8,05 (1H, d), 7,61-7,52 (1H, m), 7,26 (1H, d), 7,20 (1H, d), 6,91 (1H, d), 6,87 (1H, d), 6,81 (1H, dd), 5,12 (1H, d), 5,09-5,00 (1H, m), 4,92 (1H, t), 4,85-4,72 (2H, m), 4,27-4,12 (2H, m), 4,06 (1H, d), 3,80 (4H, d), 1,44 (3H, d), 1,28 (6H, d). MS: $[M+H]^+$ = 524

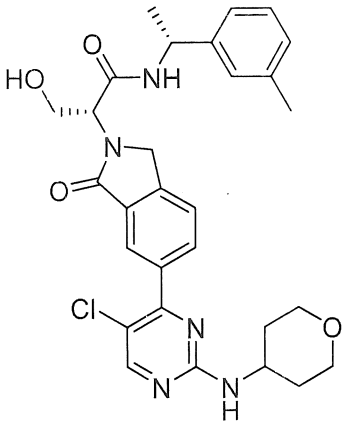
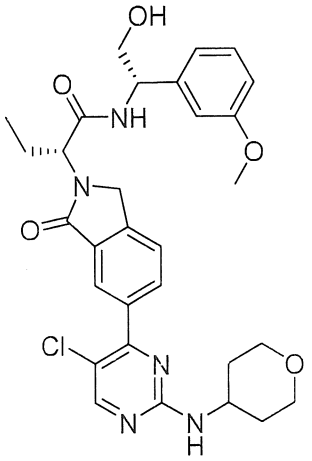
Các ví dụ 338-343

Các hợp chất dưới đây được điều chế từ metyl 2-(bromometyl)-5-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)benzoat (chế phẩm 180) theo cách tương tự với ví dụ 337 bằng cách sử dụng amin thích hợp (các chế phẩm 183 – 187) và oxan-4-amin.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

338		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl] propanamit	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,35 (1H, s), 8,31-8,21 (1H, m), 8,12-8,02 (1H, m), 7,75-7,66 (1H, m), 7,26 (1H, t), 7,00-6,88 (2H, m), 6,88-6,81 (1H, m), 5,11 (1H, dd), 5,00 (1H, dd), 4,89 (1H, d), 4,78-4,72 (1H, m), 4,18-4,02 (3H, m), 3,98 (2H, d), 3,89-3,79 (3H, m), 3,79-3,70 (2H, m), 3,54 (2H, dd), 2,02 (2H, d), 1,71-1,55 (2H, m).	582
339		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)propyl]-3-hydroxypropanamit	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,49-8,28 (1H, m), 8,28-8,14 (1H, m), 8,07 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,00 (1H, t), 6,96-6,88 (1H, m), 6,86-6,76 (1H, m), 5,09 (1H, t), 5,06-5,01 (1H, m), 4,18-3,90 (7H, m), 3,79 (3H, s), 3,54 (2H, t), 3,43 (1H, t), 2,09-1,94 (2H, m), 1,86-1,79 (2H, m), 1,75-1,54 (2H, m), 1,53-1,39 (1H, m),	598

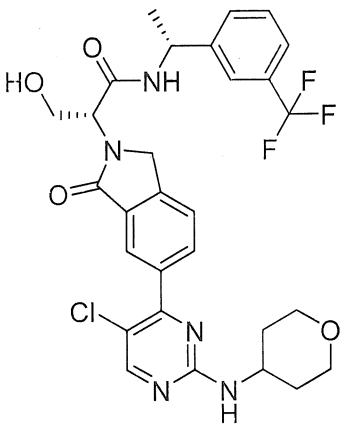
			1,01-0,81 (3H, m).	
340		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-3-hydroxypropanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,35-8,29 (1H, m), 8,15 (1H, s), 8,02-7,94 (1H, m), 7,59-7,51 (1H, m), 7,28-7,22 (1H, m), 7,22-7,14 (3H, m), 5,50-5,30 (2H, m), 5,07-4,99 (1H, m), 4,77 (2H, s), 4,30-4,16 (1H, m), 4,16-4,04 (2H, m), 4,00 (2H, d), 3,54 (2H, t), 3,07-2,89 (1H, m), 2,89-2,75 (1H, m), 2,63-2,46 (1H, m), 2,09-2,01 (2H, m), 1,83-1,72 (1H, m), 1,69-1,50 (2H, m).	548
341		(2R)-N-[(1R)-1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxypropanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,35 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,06 (1H, d), 7,65 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,79 (3H, d), 5,96 (2H, s), 5,07-4,93 (1H, m), 4,89 (1H, d), 4,88-4,66 (2H, m), 4,27 (1H, dd), 4,21-4,10 (1H, m), 4,10-3,94 (3H, m), 3,62-	580

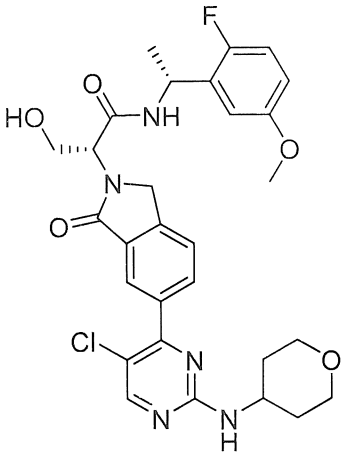
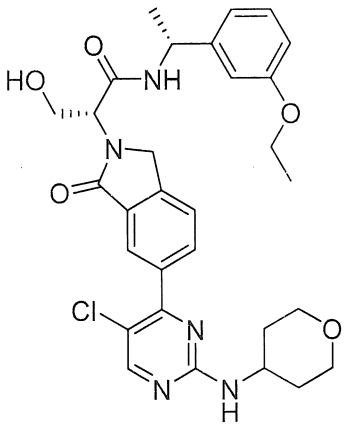
			3,48 (2H, m), 1,69 (2H, d), 1,42 (3H, d), 0,96-0,79 (2H, m).	
342		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,38-8,33 (1H, m), 8,30 (1H, s), 8,03 (1H, dd), 7,59 (1H, d), 7,27-7,20 (1H, m), 7,17-7,06 (4H, m), 5,24 (1H, d), 5,10-4,99 (1H, m), 4,99-4,89 (1H, m), 4,87-4,66 (2H, m), 4,23 (1H, dd), 4,14-3,95 (4H, m), 3,62-3,51 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,13-2,04 (2H, m), 1,63-1,54 (2H, m), 1,44 (3H, d).	550
343		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]butanamit	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,35 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,31-7,21 (1H, m), 6,98-6,88 (2H, m), 6,84 (1H, dd), 5,14-5,10 (1H, m), 4,97 (1H, t), 4,86 (1H, d), 4,70 (1H, d), 4,12-4,01 (1H, m), 4,01-3,90 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,79-3,66 (2H, m),	566

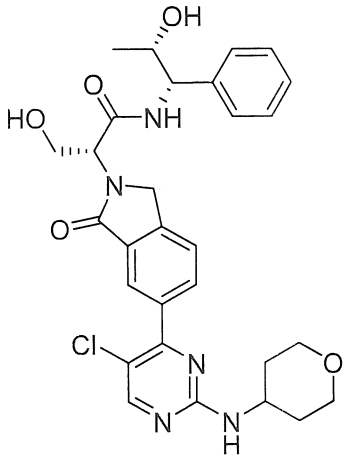
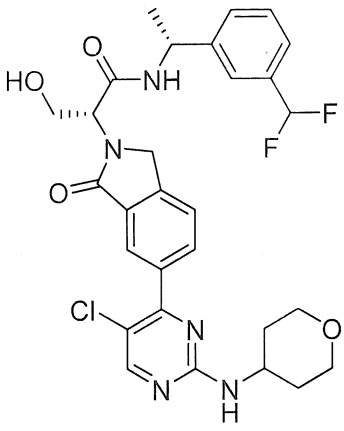
			3,60-3,52 (2H, m), 2,01 (2H, d), 1,70-1,52 (4H, m), 1,14 (3H, t).	

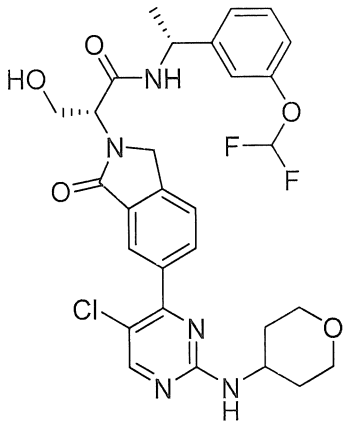
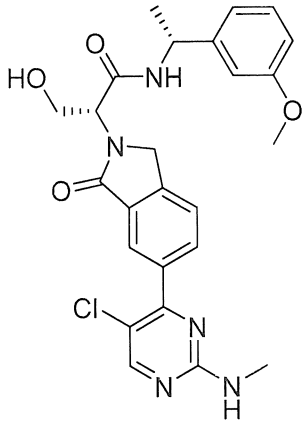
Các ví dụ 344-367

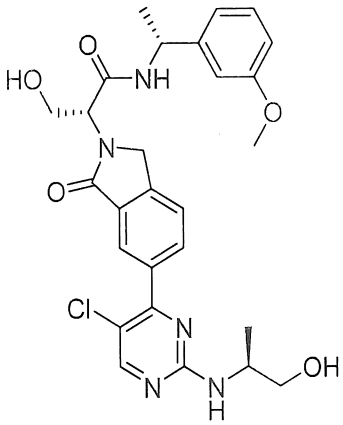
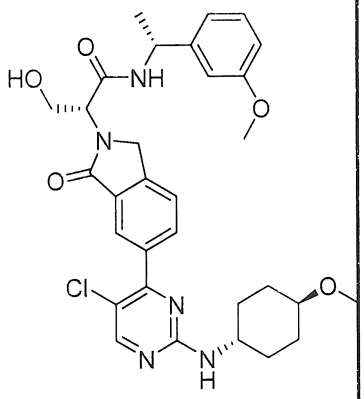
Các chế phẩm dưới đây được điều chế theo cách tương tự với quy tình điều chế chế phẩm 4 bằng cách sử dụng diclopyrimidin thích hợp (các chế phẩm 207 – 224, 227) và amin tương ứng với EtOH làm dung môi.

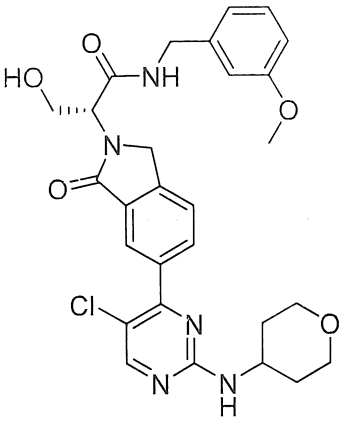
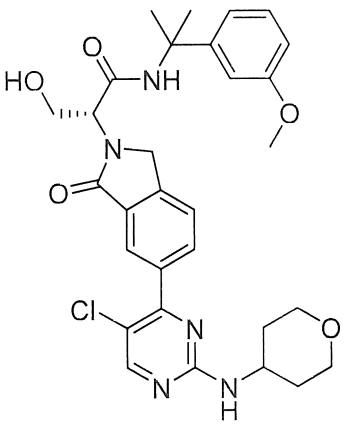
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
344		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-[3-(triflometyl)phenyl]etyl]propanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,31 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,96 (1H, d), 7,89 (1H, d), 7,59 (1H, s), 7,56-7,46 (3H, m), 7,42 (1H, t), 5,46 (1H, d), 5,17-5,03 (2H, m), 4,87-4,64 (2H, m), 4,64-4,64 (1H, m), 4,09-3,94 (5H, m), 3,53 (2H, t), 2,04 (2H, d), 1,57 (2H, dd), 1,48 (3H, d).	604

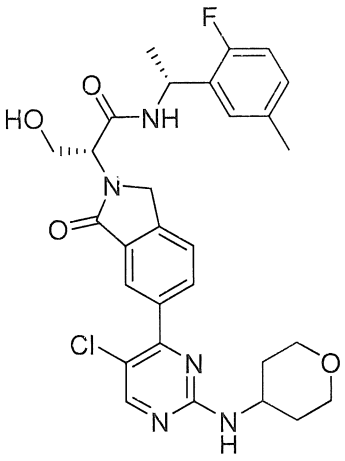
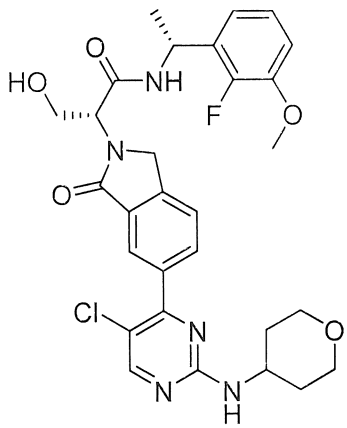
345		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,36 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,04 (1H, dd), 7,59 (1H, d), 7,21 (1H, d), 6,98 (1H, t), 6,82 (1H, dd), 6,79-6,72 (1H, m), 5,26-5,16 (2H, m), 4,90 (1H, t), 4,87-4,67 (2H, m), 4,26 (1H, dd), 4,12-3,95 (5H, m), 3,79 (3H, s), 3,62-3,51 (2H, m), 2,08 (2H, d), 1,65-1,58 (2H, m), 1,46 (3H, d).	584
346		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-etoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,34 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,01 (1H, dd), 7,56 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,23 (1H, t), 6,89 (1H, d), 6,86 (1H, d), 6,78 (1H, dd), 5,37-5,22 (1H, m), 5,09-5,00 (1H, m), 5,00-4,92 (1H, m), 4,83-4,70 (2H, m), 4,19 (1H, dd), 4,16-3,97 (7H, m), 3,56 (2H, t), 2,09-2,04 (2H, m), 1,66-1,52 (2H, m), 1,44 (3H, d), 1,40 (3H,	580

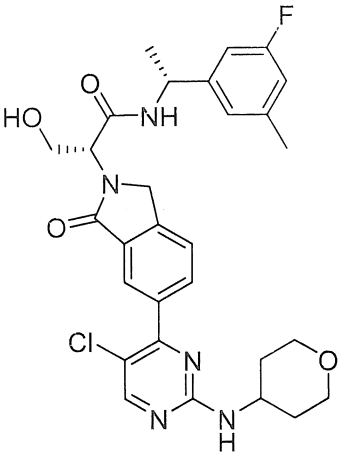
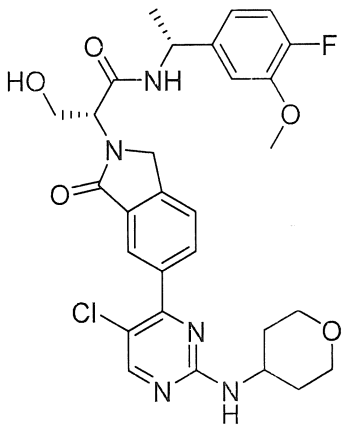
			t).	
347		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]propanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,32 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,50 (1H, d), 7,36-7,30 (3H, m), 7,27-7,20 (1H, m), 5,45 (1H, s), 5,21-5,11 (1H, m), 4,92-4,66 (3H, m), 4,17-3,92 (7H, m), 3,54 (2H, t), 2,04 (2H, d), 1,66-1,47 (2H, m), 1,45-1,22 (1H, m), 1,10 (3H, d).	566
348		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-(diflometyl)phenyl]etyl]-3-hydroxypropanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,34 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,00 (1H, dd), 7,55 (2H, d), 7,49-7,38 (4H, m), 6,63 (1H, t), 5,32 (1H, d), 5,15-5,04 (1H, m), 5,00 (1H, t), 4,76 (2H, s), 4,17 (1H, dd), 4,13-3,94 (5H, m), 3,60-3,50 (2H, m), 2,06 (2H, d), 1,66-1,51 (2H, m), 1,48 (3H, d).	586

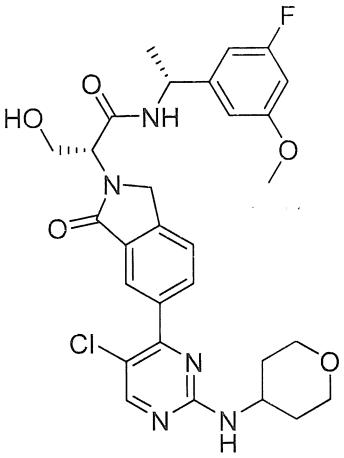
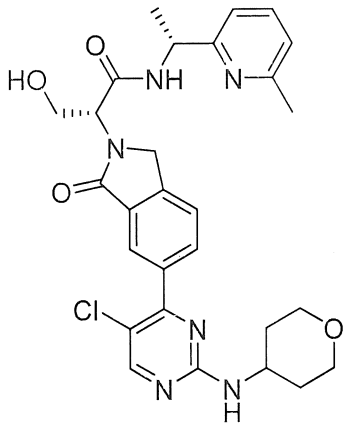
349		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-(diflometoxy)phenyl]etyl]-3-hydroxypropanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,35 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,57 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,33 (1H, t), 7,18 (1H, d), 7,09 (1H, s), 7,02 (1H, d), 6,53 (1H, t), 5,26 (1H, d), 5,11-5,01 (1H, m), 4,95 (1H, t), 4,84-4,69 (2H, m), 4,22 (1H, dd), 4,11-3,98 (4H, m), 3,61-3,51 (2H, m), 2,14-2,03 (2H, m), 1,63-1,57 (2H, m), 1,46 (3H, d).	602
350		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,35 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,55 (1H, d), 7,32 (1H, d), 7,26 (1H, t), 6,92 (1H, d), 6,88 (1H, d), 6,80 (1H, dd), 5,31 (1H, s), 5,10-4,99 (1H, m), 4,96 (1H, t), 4,83-4,69 (2H, m), 4,21 (1H, dd), 4,05 (1H, dd), 3,80 (3H, s), 3,05 (3H, d), 1,45 (3H, d).	496

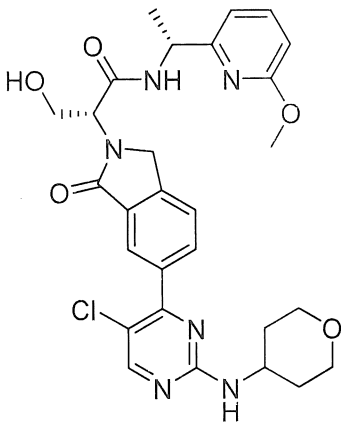
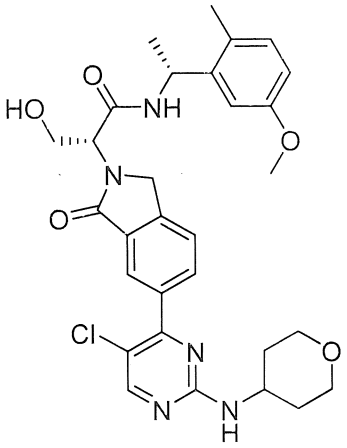
351		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,31 (1H, s), 8,28-8,20 (1H, m), 8,00 (1H, dd), 7,50 (1H, d), 7,27-7,19 (1H, m), 7,08 (1H, t), 6,76 (1H, d), 6,73-6,64 (2H, m), 5,46 (1H, d), 5,11-5,01 (1H, m), 5,01-4,92 (1H, m), 4,79-4,68 (1H, m), 4,51 (1H, d), 4,28-4,14 (2H, m), 4,06 (1H, dd), 3,82-3,75 (1H, m), 3,68 (1H, dd), 3,62 (3H, s), 1,48 (3H, d), 1,30 (4H, d).	540
352		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,33 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,01 (1H, t), 7,52 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,13-7,03 (1H, m), 6,74 (1H, d), 6,72-6,66 (2H, m), 5,17 (1H, d), 5,10-5,00 (1H, m), 4,97 (1H, t), 4,78-4,71 (1H, m), 4,51 (1H, d), 4,24 (1H, dd), 4,06 (1H, dd), 3,91-3,82 (1H, m), 3,38 (3H, s), 3,36 (2H, s),	594

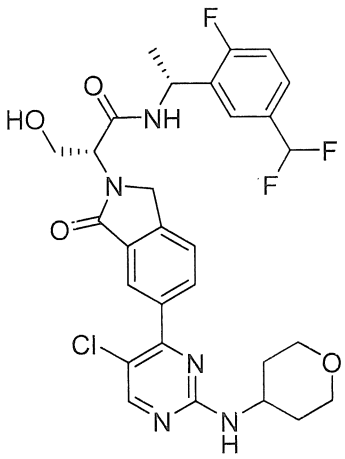
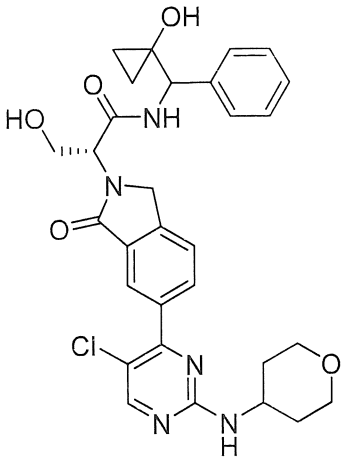
			3,26-3,17 (1H, m), 3,17-3,08 (1H, m), 2,76-2,66 (1H, m), 2,19 (2H, d), 2,14-2,03 (4H, m), 1,89 (2H, d), 1,49 (3H, d).	
353		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(3-metoxyphenyl)metyl] propanamit	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,43 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,98 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,24-7,17 (1H, m), 6,84-6,80 (2H, m), 6,78 (1H, dd), 4,90 (1H, dd), 4,77 (1H, d), 4,70 (1H, d), 4,27 (2H, s), 3,98-3,91 (3H, m), 3,87 (2H, d), 3,72 (3H, s), 3,43-3,32 (3H, m), 1,85 (2H, d), 1,61-1,47 (2H, m).	552
354		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[2-(3-metoxyphenyl)propan-2-yl]propanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,35 (2H, d), 8,05 (1H, d), 7,59 (1H, d), 7,17 (1H, s), 7,13 (1H, d), 6,86 (1H, d), 6,82 (1H, s), 6,73 (1H, dd), 5,24 (1H, d), 4,97-4,87 (1H, m), 4,78 (1H, d), 4,63 (1H, d), 4,21 (1H, dd), 4,03 (3H, d), 3,90-3,74 (1H,	580

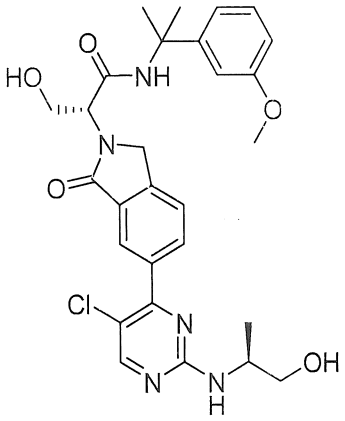
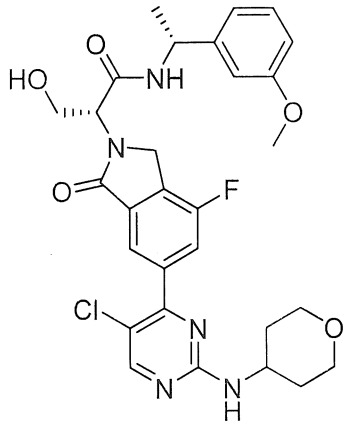
			m), 3,69 (3H, s), 3,57 (2H, t), 2,13-1,96 (2H, m), 1,70 (6H, s), 1,62-1,54 (2H, m).	
355		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-flo-5-metylphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,35 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,04 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,08 (1H, d), 7,06-7,00 (1H, m), 6,93 (1H, dd), 5,29-5,14 (2H, m), 4,91 (1H, t), 4,86-4,67 (2H, m), 4,24 (1H, dd), 4,14-3,98 (4H, m), 3,63-3,51 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,07 (2H, d), 1,61-1,54 (2H, m), 1,45 (3H, d).	568
356		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-flo-3-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,34 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,11-6,99 (1H, m), 6,93-6,81 (2H, m), 5,33-5,20 (2H, m), 4,96 (1H, t), 4,84-4,70 (2H, m), 4,20 (1H, dd), 4,15-3,94 (4H, m), 3,88 (3H, s), 3,64-3,48 (2H, m), 2,07 (2H, d),	584

			1,67-1,50 (2H, m), 1,46 (3H, d).	
357		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-flo-5-metylphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,36 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,05 (1H, dd), 7,61 (1H, d), 7,14 (1H, d), 6,90 (1H, s), 6,81 (2H, t), 5,20 (1H, d), 5,08-4,95 (1H, m), 4,90 (1H, t), 4,88-4,61 (2H, m), 4,35-4,21 (1H, m), 4,11-3,98 (4H, m), 3,69 (1H, s), 3,63-3,50 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,11-2,06 (2H, m), 1,60-1,53 (2H, m), 1,42 (3H, d).	568
358		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,35 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,04 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,04 (1H, dd), 6,93 (1H, dd), 6,88-6,79 (1H, m), 5,23 (1H, d), 5,09-4,97 (1H, m), 4,89 (1H, t), 4,86-4,77 (2H, m), 4,28-4,19 (1H, m), 4,11-3,98 (5H, m), 3,90 (3H, s), 3,62-3,49 (2H, m), 2,07 (2H, d), 1,62-	584

			1,54 (2H, m), 1,44 (3H, d).	
359		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,36 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,04 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 7,16 (1H, d), 6,71-6,58 (2H, m), 6,57-6,44 (1H, m), 5,20 (1H, d), 5,06-4,95 (1H, m), 4,90 (1H, t), 4,87-4,65 (2H, m), 4,35-4,21 (1H, m), 4,11-3,97 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,74-3,64 (1H, m), 3,62-3,49 (2H, m), 2,11-2,06 (2H, m), 1,43 (3H, d).	584
360		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,35 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,08 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,67 (1H, t), 7,22 (1H, d), 7,14 (1H, d), 5,11-4,99 (2H, m), 4,87 (1H, d), 4,80-4,75 (1H, m), 4,18-4,02 (3H, m), 3,98 (2H, d), 3,59-3,48 (2H, m), 2,47 (3H, s), 2,01 (2H, d), 1,70-1,55 (2H, m), 1,48 (3H, d).	551

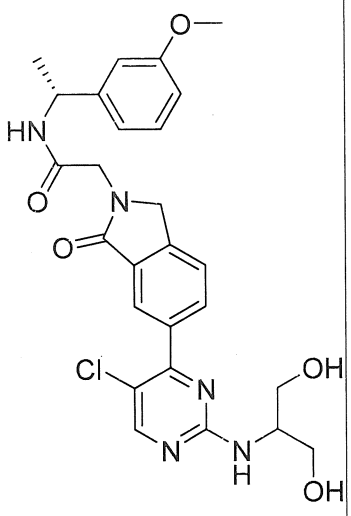
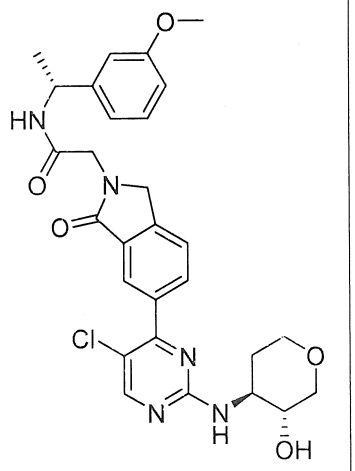
361		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,36 (1H, s), 8,32 (1H, s), 7,69 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,54 (1H, dd), 6,79 (1H, d), 6,61 (1H, d), 5,23 (1H, d), 5,12-5,00 (2H, m), 4,88-4,66 (2H, m), 4,31 (1H, dd), 4,15-4,06 (2H, m), 4,05-3,97 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,61-3,52 (2H, m), 2,08 (2H, d), 1,62-1,55 (2H, m), 1,43 (3H, d).	567
362		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(5-metoxy-2-metylphenyl)etyl]propanamit	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,33 (1H, s), 8,23 (1H, d), 8,10-7,99 (1H, m), 7,66 (1H, dd), 7,03 (1H, dd), 6,90 (1H, dd), 6,76-6,59 (1H, m), 5,23-5,11 (1H, m), 5,11-5,01 (1H, m), 4,87 (1H, d), 4,81 (5H, s), 4,76-4,63 (1H, m), 4,15-3,84 (5H, m), 3,53 (2H, t), 2,29 (3H, d), 2,00 (2H, d), 1,71-1,54 (2H, m), 1,41 (3H, dd).	580

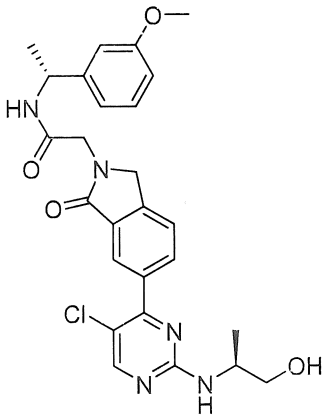
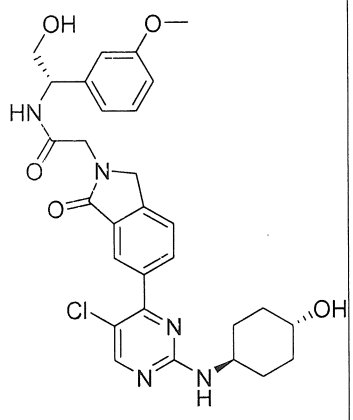
363		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[5-(diflometyl)-2-flophenyl]etyl]-3-hydroxypropanamit	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,34 (1H, d), 8,24 (1H, d), 8,12-8,00 (1H, m), 7,68 (1H, dd), 7,60-7,42 (1H, m), 7,42-7,26 (1H, m), 7,26-7,18 (1H, m), 6,74 (1H, dt), 5,35-5,23 (1H, m), 5,14-5,01 (1H, m), 4,87 (1H, d), 4,77-4,69 (1H, m), 4,23-4,01 (3H, m), 3,97 (2H, d), 3,64-3,48 (2H, m), 2,01 (2H, d), 1,70-1,55 (2H, m), 1,51 (3H, dd).	604
364		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1-hydroxyxyclopropyl)(phenyl)metyl]propanamit	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,19-8,03 (1H, m), 7,71 (1H, dd), 7,45 (1H, d), 7,36 (2H, t), 7,32-7,16 (2H, m), 5,20-5,06 (1H, m), 4,88 (1H, d), 4,79 (1H, s), 4,16-4,03 (4H, m), 3,99 (2H, d), 3,80-3,68 (1H, m), 3,56 (2H, d), 2,01 (2H, s), 1,67-1,60 (2H, m), 0,89 (4H, s).	578

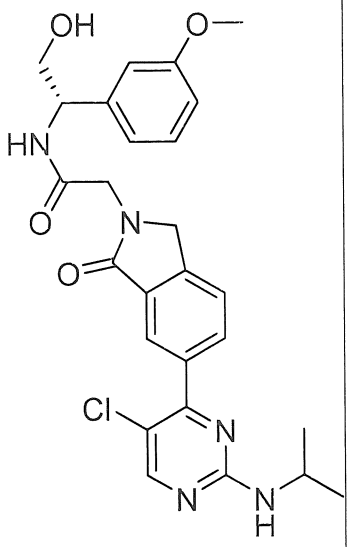
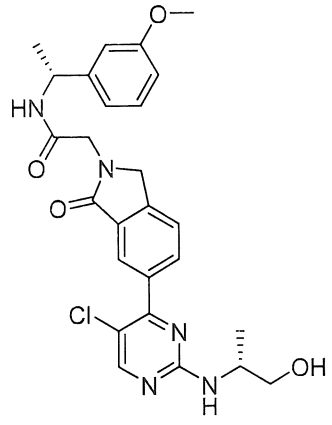
365		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-hydroxy-N-[2-(3-metoxyphenyl)propan-2-yl]propanamit	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,32 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,14 (1H, t), 6,93 (1H, d), 6,89 (1H, t), 6,70 (1H, dd), 5,06 (1H, dd), 4,78-4,58 (2H, m), 4,23-4,11 (1H, m), 4,11-3,90 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,67-3,52 (2H, m), 1,68 (3H, s), 1,61 (3H, s), 1,26 (3H, d),	554
367		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 8,37 (1H, s), 8,17 (1H, d), 7,77 (1H, dd), 6,91 (2H, d), 6,88-6,79 (2H, m), 5,19 (1H, d), 5,11-5,00 (1H, m), 4,90-4,73 (3H, m), 4,33-4,22 (1H, m), 4,11-3,98 (4H, m), 3,83 (3H, s), 3,60-3,54 (2H, m), 2,07 (2H, d), 1,65-1,58 (2H, m), 1,46 (3H, d).	584

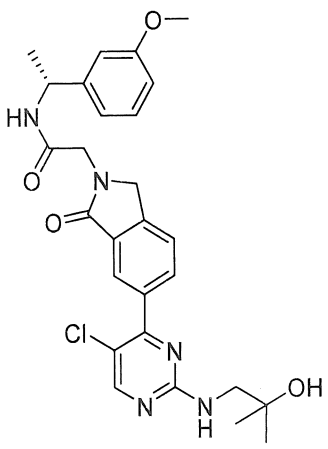
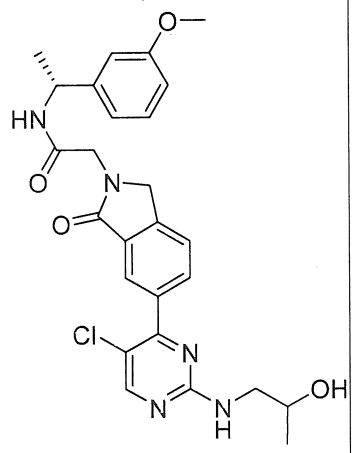
Các ví dụ 368-400

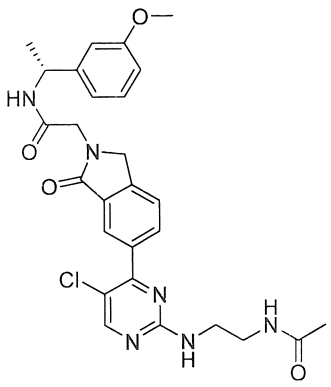
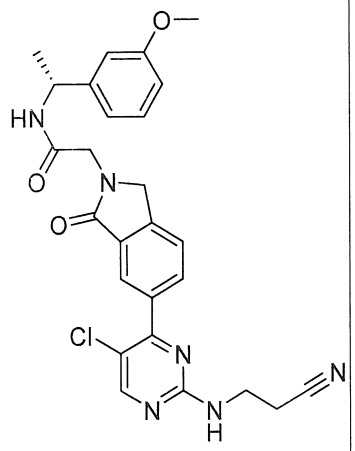
Các hợp chất này trong bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với quy trình được mô tả để điều chế chế phẩm 231, bắt đầu từ pyrimidin được thế halo thích hợp.

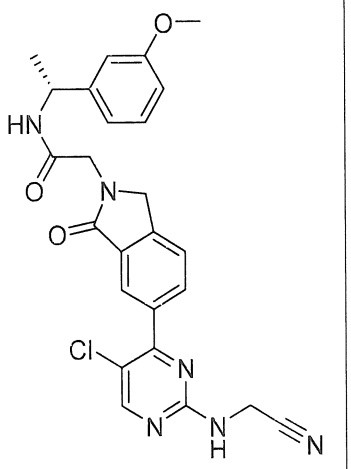
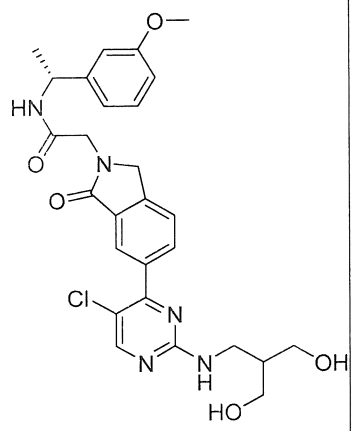
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	LCMS [M+H]$^+$	NMR
368		2-(6-{5-clo-2-[(1,3-dihydroxypropan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	526	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,37 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,09 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,25 (1H, t), 7,01-6,88 (2H, m), 6,88-6,78 (1H, m), 5,11-4,96 (1H, m), 4,66 (2H, s), 4,49-4,32 (2H, m), 4,24-4,12 (1H, m), 3,86-3,79 (3H, m), 3,79-3,71 (4H, m), 1,50 (3H, d).
369		2-[6-(5-clo-2-{[(3R,4S)-3-hydroxyoxan-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	552	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,08 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,25 (1H, t), 6,94 (2H, d), 6,82 (1H, dd), 5,14-4,97 (1H, m), 4,66 (2H, s), 4,57-4,31 (2H, m), 4,02-3,87 (3H, m), 3,81 (3H, s), 3,73-3,56 (1H, m), 3,56-3,42 (1H, m), 3,29-3,03 (1H, m),

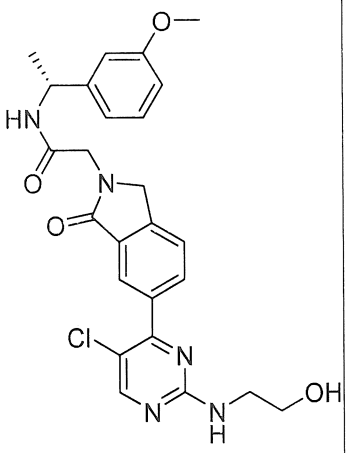
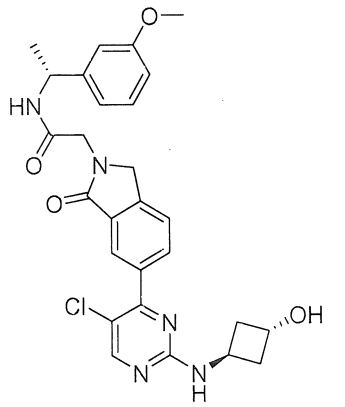
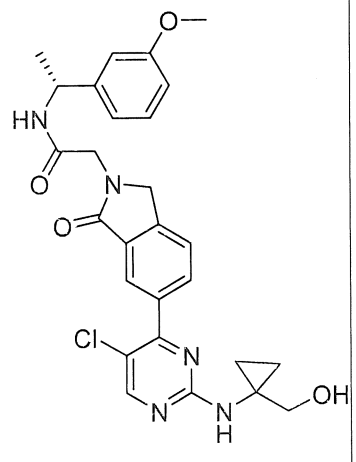
				2,25-2,09 (1H, m), 1,78-1,56 (1H, m), 1,48 (3H, d).
370		2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	510	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,55 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,06-7,95 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,24 (2H, t), 6,93-6,86 (2H, m), 6,84-6,77 (1H, m), 4,98-4,89 (1H, m), 4,69-4,54 (3H, m), 4,25 (2H, s), 4,03-3,93 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,53-3,44 (1H, m), 3,39-3,31 (1H, m), 1,37 (3H, d), 1,14 (3H, d).
371		2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-hydroxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	564	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,50 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,06-7,93 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,42 (1H, s), 7,24 (1H, t), 6,90 (2H, d), 6,85-6,78 (1H, m), 4,92-4,82 (2H, m), 4,60 (2H, s), 4,50 (1H, s), 4,36-4,23 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,71-3,52 (3H, m), 3,45-3,34 (1H, m), 1,97-1,66 (4H, m), 1,38-1,11 (4H, m).

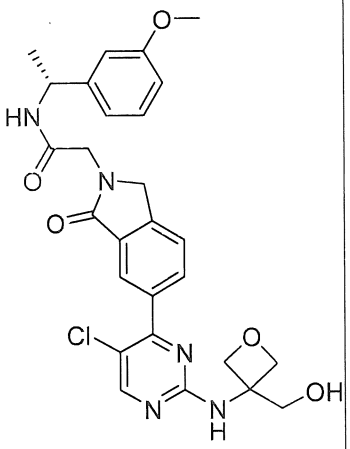
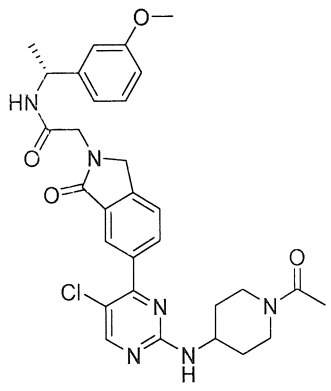
372		2-(6-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	508	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,51 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,07-7,94 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,23 (1H, t), 6,90 (2H, d), 6,85-6,78 (1H, m), 4,92-4,82 (2H, m), 4,60 (2H, s), 4,40-4,23 (2H, m), 4,10-3,98 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,63-3,51 (2H, m), 1,18 (6H, d).
373		2-[6-(5-clo-2-{[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	510	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,55 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,06-7,95 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,24 (2H, t), 6,90 (2H, d), 6,84-6,77 (1H, m), 4,98-4,89 (1H, m), 4,65 (1H, t), 4,60 (2H, s), 4,25 (2H, s), 4,03-3,93 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,53-3,45 (1H, m), 3,39-3,33 (1H, m), 1,37 (3H, d), 1,14 (3H, d).

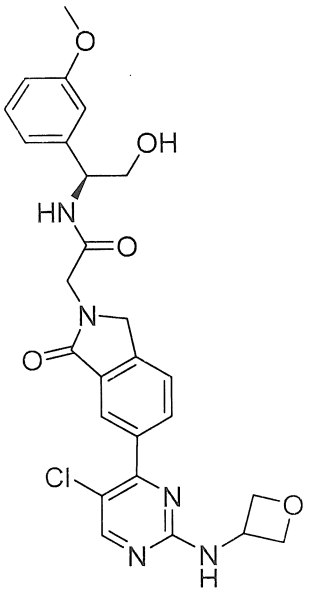
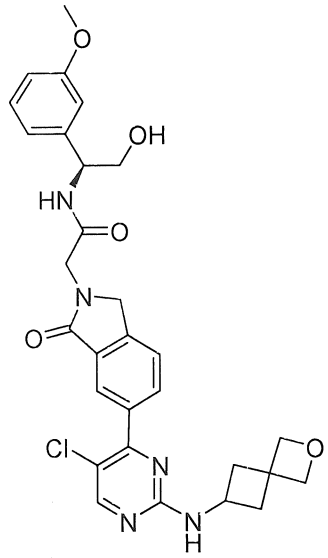
374		2-(6-{5-clo-2-[(2-hydroxy-2-metylpropyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	524	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,55 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,28-7,16 (2H, m), 6,94-6,86 (2H, m), 6,84-6,77 (1H, m), 4,99-4,89 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,50 (1H, s), 4,25 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,33 (2H, d), 1,38 (3H, d), 1,13 (6H, s).
375		2-(6-{5-clo-2-[(2-hydroxypropyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	510	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,55 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,99 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,24 (1H, t), 6,90 (2H, d), 6,84-6,77 (1H, m), 4,99-4,89 (1H, m), 4,67 (1H, d), 4,60 (2H, s), 4,25 (2H, s), 3,87-3,79 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,28-3,21 (2H, m), 1,38 (3H, d), 1,08 (3H, d).

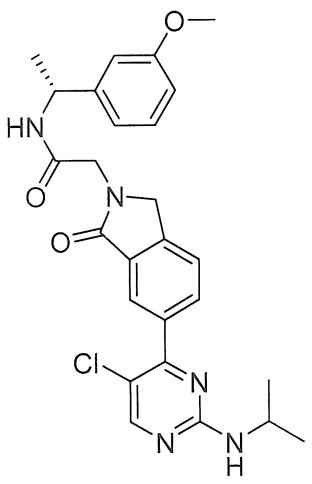
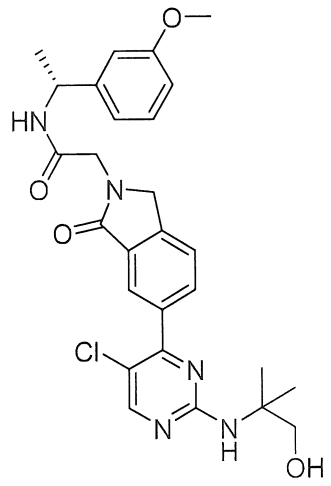
376		2-(6-{5-clo-2-[(2-axetamidoetyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	537	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,56 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,02 (2H, d), 7,91 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,54 (1H, s), 7,24 (1H, t), 6,90 (2H, d), 6,84-6,77 (1H, m), 4,98-4,89 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,26 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,42-3,32 (2H, m), 3,28-3,20 (2H, m), 1,79 (3H, s), 1,38 (3H, d).
377		2-(6-{5-clo-2-[(2-xyanoetyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	505	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,55 (1H, d), 8,50 (1H, s), 8,09-7,94 (2H, m), 7,88 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,28-7,21 (1H, m), 6,93-6,86 (2H, m), 6,84-6,77 (1H, m), 4,99-4,89 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,25 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,56 (2H, q), 2,80 (2H, t), 1,38 (3H, d).

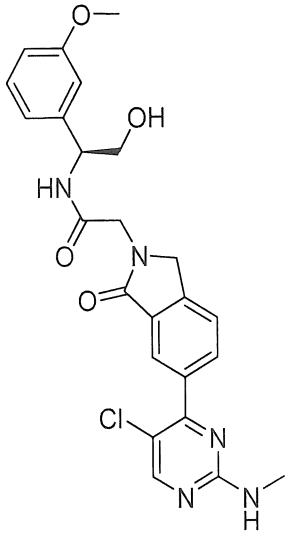
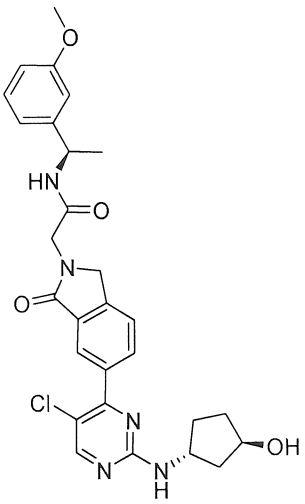
378		2-(6-{5-clo-2-[(xyanometyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	489	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,62 (1H, s), 8,56 (1H, d), 8,21-7,94 (3H, m), 7,80-7,72 (1H, m), 7,28-7,21 (1H, m), 6,93-6,85 (2H, m), 6,84-6,77 (1H, m), 4,98-4,90 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,35 (2H, d), 4,26 (2H, s), 3,79-3,72 (3H, m), 1,38 (3H, d).
379		2-[6-(5-clo-2-{[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	526	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,55 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,08-7,93 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,36-7,20 (2H, m), 6,94-6,85 (2H, m), 6,85-6,77 (1H, m), 4,99-4,89 (1H, m), 4,73 (1H, d), 4,60 (2H, s), 4,52 (1H, t), 4,26 (2H, s), 4,13-4,00 (3H, m), 3,76 (3H, s), 3,72-3,63 (1H, m), 3,49-3,33 (3H, m), 3,26 (1H, dd), 1,38 (3H, d).

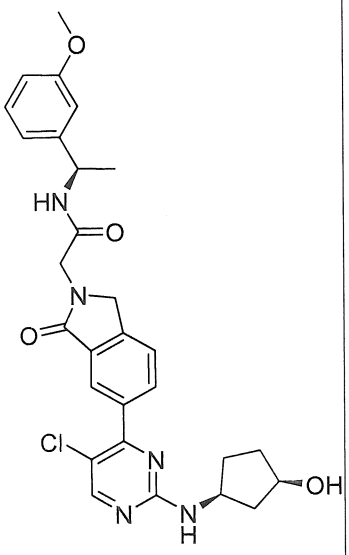
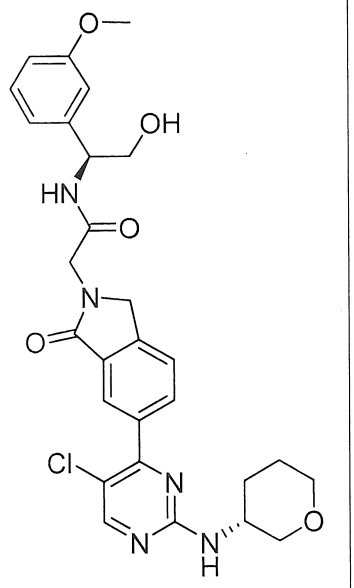
380		2-(6-{5-clo-2-[(2-hydroxyetyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	496	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,55 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,99 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,28-7,21 (1H, m), 6,90 (2H, d), 6,84-6,77 (1H, m), 4,99-4,89 (1H, m), 4,69-4,55 (3H, m), 4,25 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,54 (2H, q), 3,38 (2H, q), 1,38 (3H, d).
381		2-[6-(5-clo-2-{[trans-3-hydroxyxyclobutyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	522	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,56 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,98 (1H, d), 7,86 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,24 (1H, t), 6,90 (2H, d), 6,85-6,76 (1H, m), 5,00-4,88 (2H, m), 4,60 (2H, s), 4,39-4,19 (4H, m), 3,76 (3H, s), 2,36-2,07 (4H, m), 1,38 (3H, d).
382		2-[6-(5-clo-2-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)ety	522	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,56 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,99 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,39 (1H, s), 7,28-7,20 (1H, m), 6,94-6,86 (2H, m), 6,84-6,77 (1H, m), 5,35

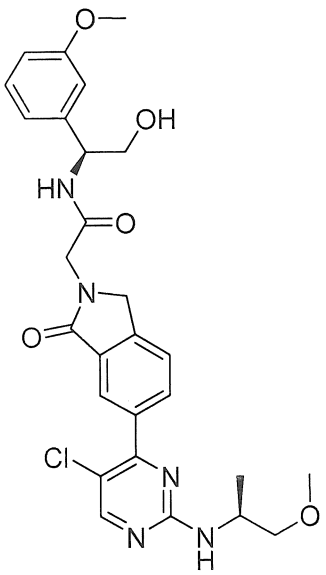
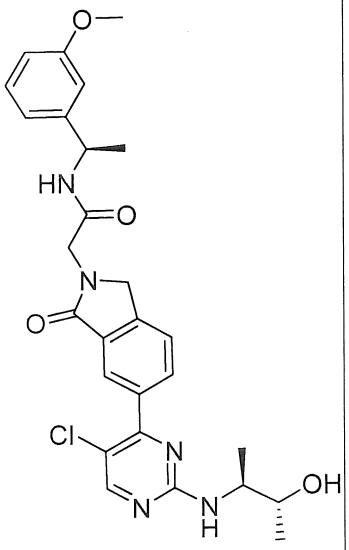
		l]axetamit		(1H, s), 4,99-4,89 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,25 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,50 (2H, d), 1,38 (3H, d), 0,55 (4H, s).
383		2-[6-(5-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)oxetan-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	538	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,55 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,04 (2H, d), 7,96 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,28-7,20 (1H, m), 6,93-6,85 (2H, m), 6,84-6,76 (1H, m), 5,06 (1H, t), 4,99-4,89 (1H, m), 4,66-4,57 (4H, m), 4,53 (2H, d), 4,25 (2H, s), 3,79-3,73 (5H, m), 1,38 (3H, d).
384		2-(6-{2-[(1-axetylpiperidin-4-yl)amino]-5-clopyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	577	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,56 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,05-7,94 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,60 (1H, s), 7,28-7,21 (1H, m), 6,93-6,86 (2H, m), 6,84-6,77 (1H, m), 4,98-4,89 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,25 (3H, s), 4,02-3,91 (1H, m), 3,85-3,70 (4H, m), 3,20-3,09 (1H, m), 2,80-2,66 (1H, m), 2,00 (3H, s), 1,98-1,78 (2H, m), 1,52-1,26 (5H, m).

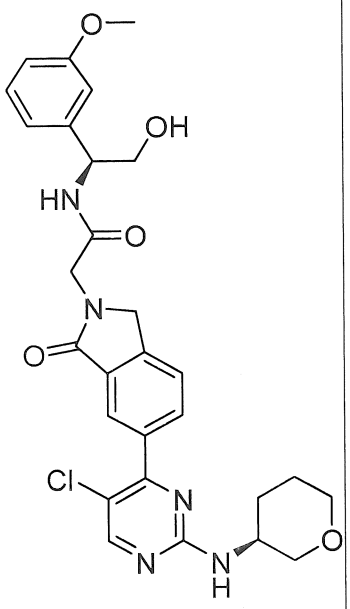
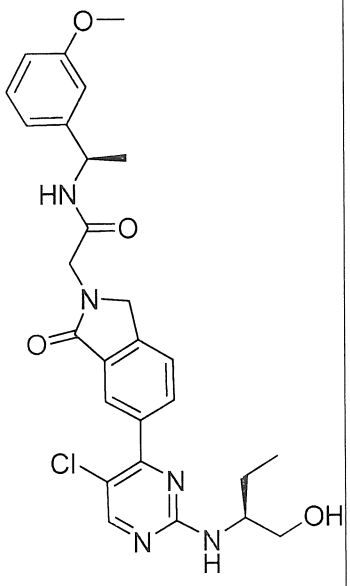
385		2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	524	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,53-8,46 (2H, m), 8,31 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,24 (1H, t), 6,90 (2H, d), 6,85-6,78 (1H, m), 4,97-4,82 (3H, m), 4,77 (2H, t), 4,60 (2H, s), 4,55 (2H, t), 4,38-4,22 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,63-3,53 (2H, m).
386		2-{6-[5-clo-2-({2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	564	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,50 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,97 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,74 (1H, d), 7,24 (1H, t), 6,90 (2H, d), 6,85-6,78 (1H, m), 4,91-4,80 (2H, m), 4,60 (4H, d), 4,50 (2H, s), 4,37-4,23 (2H, m), 4,20-4,07 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,67-3,51 (2H, m), 2,64-2,55 (2H, m), 2,18 (2H, d).

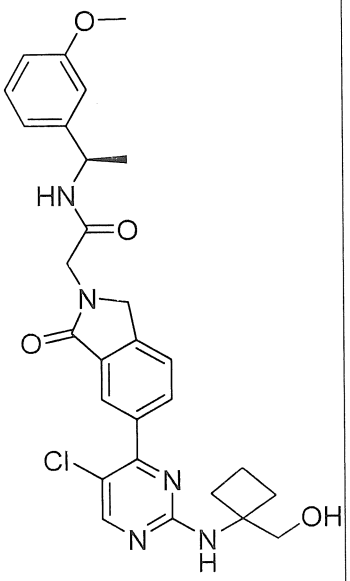
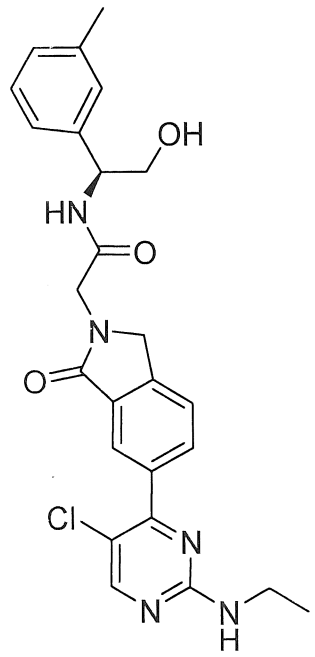
387		2-(6-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	492	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,55 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,99 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,42 (1H, d), 7,24 (1H, t), 6,93-6,86 (2H, m), 6,84-6,77 (1H, m), 4,99-4,89 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,25 (2H, s), 4,10-3,98 (1H, m), 3,76 (3H, s), 1,38 (3H, d), 1,18 (6H, d).
388		2-(6-{5-clo-2-[(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	524	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,55 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,28-7,21 (1H, m), 6,94-6,86 (2H, m), 6,86-6,76 (2H, m), 4,99-4,89 (1H, m), 4,82 (1H, t), 4,60 (2H, s), 4,25 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,53 (2H, d), 1,38 (3H, d), 1,33 (6H, s).

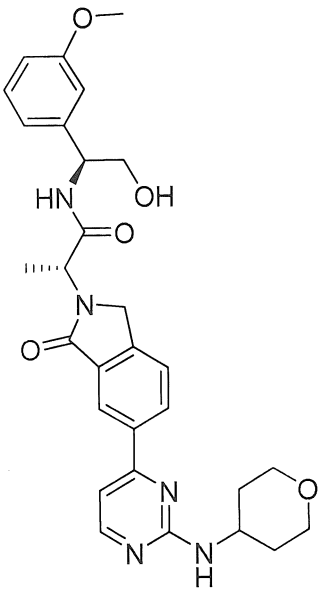
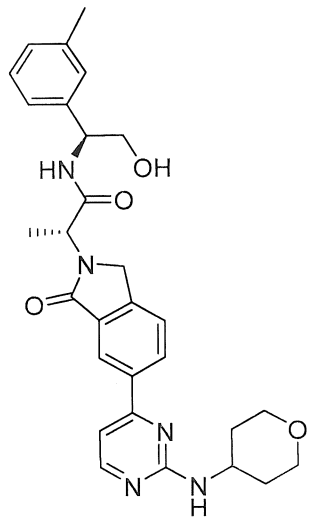
389		2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	482	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,50 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (2H, d), 7,74 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,24 (1H, t), 6,90 (2H, d), 6,85-6,78 (1H, m), 4,91-4,82 (2H, m), 4,60 (2H, s), 4,37-4,22 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,63-3,53 (2H, m), 2,84 (3H, d).
390		2-[6-(5-clo-2-{[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	536	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,55 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,07-7,94 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,56 (1H, d), 7,28-7,21 (1H, m), 6,93-6,87 (2H, m), 6,84-6,77 (1H, m), 4,99-4,89 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,46 (1H, d), 4,37 (1H, dd), 4,26 (2H, s), 4,24-4,16 (1H, m), 3,76 (3H, s), 2,15-2,02 (1H, m), 1,98-1,83 (2H, m), 1,75-1,62 (1H, m), 1,54-1,41 (2H, m), 1,38 (3H, d).

391		2-[6-(5-clo-2-{[(1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	536	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,55 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,06-7,94 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,28-7,21 (1H, m), 6,93-6,87 (2H, m), 6,84-6,77 (1H, m), 4,99-4,89 (1H, m), 4,60 (2H, d), 4,25 (2H, s), 4,20-4,08 (2H, m), 3,76 (3H, s), 2,25-2,14 (1H, m), 1,98-1,85 (1H, m), 1,79-1,55 (3H, m), 1,55-1,43 (1H, m), 1,38 (3H, d).
392		2-[6-(5-clo-2-{[(3R)-oxan-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	552	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,50 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,06-7,94 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,24 (1H, t), 6,93-6,86 (2H, m), 6,85-6,78 (1H, m), 4,92-4,82 (2H, m), 4,60 (2H, s), 4,39-4,21 (2H, m), 3,87 (2H, d), 3,79-3,69 (4H, m), 3,63-3,52 (2H, m), 3,12 (1H, t), 1,97 (1H, s), 1,70 (1H, s), 1,56 (2H, t).

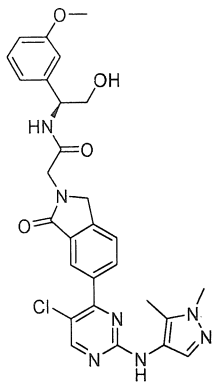
393		2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-metoxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	540	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,50 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,07-7,96 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,24 (1H, t), 6,90 (2H, d), 6,85-6,78 (1H, m), 4,91-4,82 (2H, m), 4,60 (2H, s), 4,36-4,30 (1H, m), 4,30-4,23 (1H, m), 4,21-4,11 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,63-3,52 (2H, m), 3,43 (1H, dd), 3,26 (3H, s), 1,15 (3H, d).
394		2-[6-(5-clo-2-{[(2S,3R)-3-hydroxybutan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	524	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,55 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,06-7,95 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,28-7,13 (2H, m), 6,93-6,86 (2H, m), 6,84-6,77 (1H, m), 4,99-4,89 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,25 (2H, s), 3,90-3,80 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,73-3,63 (1H, m), 1,38 (3H, d), 1,10 (6H, dd).

395		2-[6-(5-clo-2-{[(3S)-oxan-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	552	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,50 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,99 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,24 (1H, t), 6,90 (2H, d), 6,85-6,78 (1H, m), 4,91-4,82 (2H, m), 4,60 (2H, s), 4,36-4,23 (2H, m), 3,93-3,80 (2H, m), 3,79-3,70 (4H, m), 3,63-3,53 (2H, m), 3,12 (1H, t), 1,97 (1H, s), 1,70 (1H, s), 1,57 (2H, t).
396		2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxybutan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	524	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,55 (1H, d), 8,41 (1H, s), 8,07-7,96 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,28-7,13 (2H, m), 6,90 (2H, d), 6,84-6,77 (1H, m), 4,99-4,89 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,25 (2H, s), 3,91-3,80 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,53-3,44 (1H, m), 3,44-3,34 (1H, m), 1,77-1,61 (1H, m), 1,54-1,40 (1H, m), 1,38 (3H, d), 0,94-0,87 (3H, m).

397		2-[6-(5-clo-2-{[1-(hydroxymetyl)xyclobutyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	536	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,55 (1H, d), 8,46-8,40 (1H, m), 8,05 (1H, s), 8,04-7,96 (1H, m), 7,74 (1H, d), 7,45 (1H, s), 7,28-7,21 (1H, m), 6,93-6,87 (2H, m), 6,84-6,77 (1H, m), 4,98-4,90 (1H, m), 4,72 (1H, t), 4,60 (2H, s), 4,25 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,66 (2H, d), 2,31-2,19 (2H, m), 2,19-2,07 (2H, m), 1,89-1,68 (2H, m), 1,38 (3H, d).
398		2-{6-[5-clo-2-(etylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit	480	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,49 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,01-7,92 (1H, m), 7,74 (1H, d), 7,54 (1H, s), 7,21 (1H, t), 7,16-7,09 (2H, m), 7,06 (1H, d), 4,90-4,80 (2H, m), 4,59 (2H, s), 4,38-4,22 (2H, m), 3,57 (2H, t), 3,37-3,32 (1H, m), 2,30 (3H, s), 1,15 (3H, t).

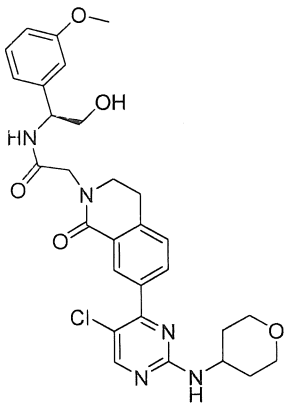
399		(2R)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]-2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	532	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,52 (1H, d), 8,47-8,30 (3H, m), 7,74 (1H, d), 7,30-7,18 (3H, m), 6,89 (2H, d), 6,84-6,77 (1H, m), 5,02 (1H, q), 4,88-4,71 (3H, m), 4,60 (1H, d), 4,10-3,97 (1H, m), 3,90 (2H, d), 3,75 (3H, s), 3,61-3,50 (2H, m), 3,43 (2H, t), 1,89 (2H, d), 1,63-1,49 (2H, m), 1,45 (3H, d).
400		(2R)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]-2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	516	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,50 (1H, d), 8,47-8,30 (3H, m), 7,74 (1H, d), 7,29-7,17 (3H, m), 7,14-7,02 (3H, m), 5,01 (1H, q), 4,86-4,71 (3H, m), 4,59 (1H, d), 4,10-3,98 (1H, m), 3,90 (2H, d), 3,59-3,50 (2H, m), 3,43 (2H, t), 2,29 (3H, s), 1,90 (2H, d), 1,63-1,49 (2H, m), 1,43 (3H, d).

Ví dụ 401: 2-(6-{5-clo-2-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit



Gia nhiệt dung dịch được khuấy chứa 2-[6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit (chế phẩm 169, 0,05 g, 0,10 mmol) và 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-amin (0,011 g, 0,10 mmol) và HCl 4M trong dioxan (3 µL, 0,01 mmol) trong N-metyl pyrolidinon (0,23 mL) ở 100°C trong 18 giờ. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng bằng thiết bị Biotage pha đảo (gradien rửa giải, 0-40%, MeCN/nước), thu được hợp chất nêu tại đề mục. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9,08-9,03 (1H, m), 8,50 (2H, d), 8,08-7,97 (2H, m), 7,75 (1H, d), 7,49 (1H, s), 7,24 (1H, t), 6,93-6,87 (2H, m), 6,84-6,79 (1H, m), 4,91-4,83 (2H, m), 4,60 (2H, s), 4,36-4,24 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,62-3,54 (2H, m), 2,18 (3H, s). MS: $[M+H]^+ = 562$.

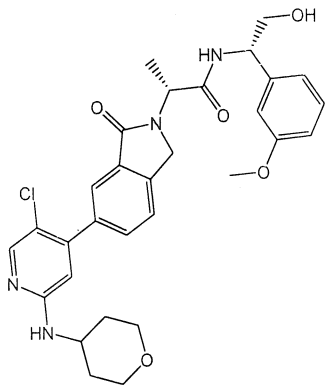
Ví dụ 402: 2-(7-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit



Thêm vào diisopropyletylamin (1,10 mL, 6,30 mmol) vào axit 2-(7-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)axetic (chế phẩm 233, 0,200 g, 0,48 mmol), (2S)-2-amino-2-(3-metylphenyl)etan-1-ol hydroclorua (0,088 g, 0,53 mmol) và HATU (0,274 g, 0,53 mmol) trong DCM (7,87 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước vào và chiết pha nước này

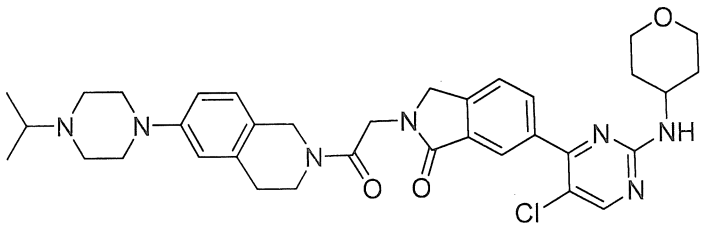
bằng etyl axetat (3 x). Cô các dịch hữu cơ gom lại trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô này bằng thiết bị Biotage pha đảo (gradien rửa giải, 0-40%, MeCN/nước), thu được hợp chất nêu tại đề mục. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8,42 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,27 (1H, d), 7,87 (1H, dd), 7,57 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,23 (1H, t), 6,93-6,86 (2H, m), 6,84-6,77 (1H, m), 4,89-4,80 (2H, m), 4,31-4,18 (2H, m), 3,98-3,81 (3H, m), 3,76 (3H, s), 3,68-3,55 (4H, m), 3,38 (2H, t), 3,12-3,00 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,59-1,45 (2H, m). MS: $[M+H]^+ = 566$.

Ví dụ 403: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit



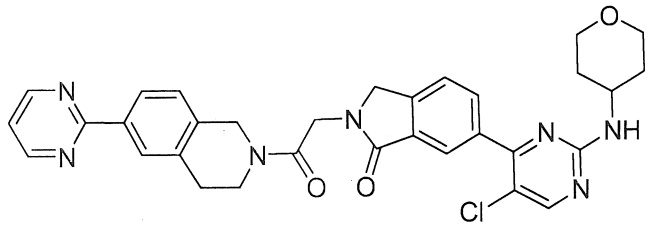
Gia nhiệt bằng vi sóng dung dịch chứa (2R)-2-[6-(5-clo-2-flopyridin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit (chế phẩm 239, 54 mg, 0,11 mmol) trong NMP (0,1 mL), N,N-diisopropyletylamin (58 µL, 0,33 mmol, 3 đương lượng) và 4-aminooxan (58µL, 0,56 mmol, 5 đương lượng) ở 140°C trong 2 giờ. Gia nhiệt phản ứng từng phần trong 2 giờ nữa ở 140 °C. Phân bố hỗn hợp này giữa EtOAc và nước. Chiết lớp nước này bằng EtOAc bổ sung và sau đó rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước (x2) và nước muối, làm khô (MgSO4), lọc và cô. Tinh chế bằng cột silica, 10g SNAP - MeOH 0-10% trong EtOAc. Tinh chế tiếp sản phẩm này bằng cartridge C18 pha đảo (30 g SNAP), rửa giải bằng MeCN 45-70% trong nước thu được hợp chất nêu tại đề mục (20 mg) là chất rắn màu trắng. LC-MS: $[M+H]^+ = 565$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,51 (1H, d), 8,09 (1H, s), 7,75-7,63 (3H, m), 7,27-7,20 (1H, m), 6,91-6,84 (2H, m), 6,84-6,75 (2H, m), 6,57-6,52 (1H, m), 5,01 (1H, q), 4,88-4,79 (2H, m), 4,75 (1H, d), 4,59 (1H, d), 3,98-3,83 (3H, m), 3,75 (3H, s), 3,60-3,51 (2H, m), 3,42 (2H, dd), 1,89 (2H, d), 1,48-1,41 (5H, m).

Ví dụ 404: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-oxo-2-{6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl}etyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



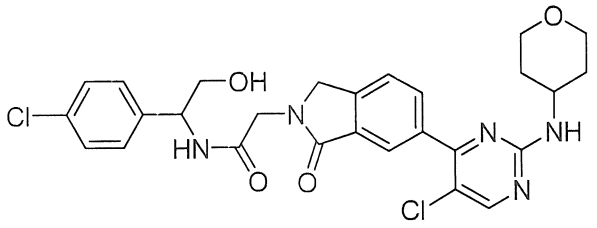
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 2. Tinh chế tiếp sản phẩm này bằng SCX (3 g) trong MeOH. Rửa cột bằng MeOH và pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Cô hỗn hợp tạo thành trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (69 mg, 0,105 mmol, hiệu suất 44%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,45 (1H, s), 8,06 – 8,02 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,62 (1H, s (br)), 7,09 – 7,01 (1H, m), 6,85 – 6,73 (2H, m), 4,67 – 4,49 (6H, m), 3,99 – 3,83 (3H, m), 3,72 (1H, t), 3,65 (1H, t), 3,42 – 3,35 (2H, m), 3,09 (4H, br. s), 2,87 (1H, t), 2,75 (1H, t), 2,58 (4H, br. s), 1,90 – 1,82 (2H, m), 1,61 – 1,47 (2H, m), 1,02 (6H, d) (một proton bị che khuất bởi pic của dung môi). LC-MS: [M+H]+ = 644.

Ví dụ 405: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-oxo-2-[6-(pyrimidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



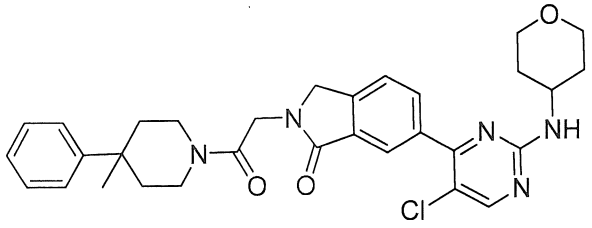
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 2. Tinh chế tiếp sản phẩm này bằng SCX (3 g) trong MeOH. Rửa cột bằng MeOH và pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Cô hỗn hợp tạo thành trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (63 mg, 46%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,91 (2H, d), 8,46 (1H, s), 8,30 – 8,21 (2H, m), 8,06 – 8,03 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 7,48 – 7,43 (1H, m), 7,38 (1H, dd), 4,86 (1H, s), 4,71 (1H, s), 4,65 – 4,59 (4H, m), 3,99 – 3,80 (4H, m), 3,75 (1H, t), 3,43 – 3,35 (2H, m), 3,06 (1H, t), 2,93 (1H, t), 1,90 – 1,82 (2H, m), 1,60 – 1,47 (2H, m). LC-MS: [M+H]+ = 596.

Ví dụ 406: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(4-clophenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 2. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,61 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s (br)), 1H), 7,45 – 7,29 (m, 4H), 4,97 (t, 1H), 4,87 (dt, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,99 – 3,79 (m, 3H), 3,57 (dd, 2H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 1,93 – 1,77 (m, 2H), 1,60 – 1,43 (m, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 556.

Ví dụ 407: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(4-metyl-4-phenylpiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

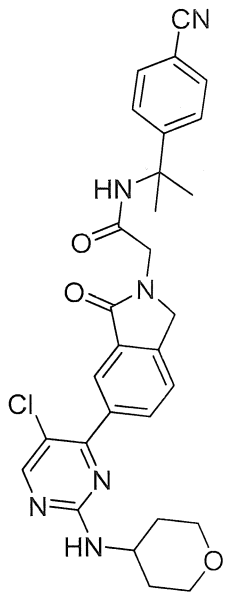
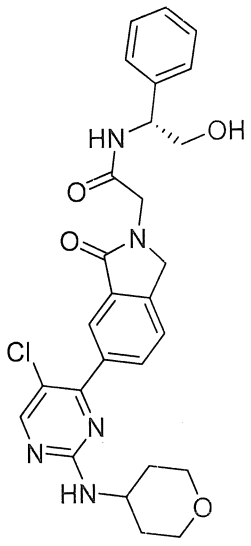


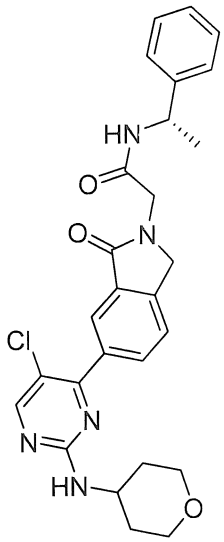
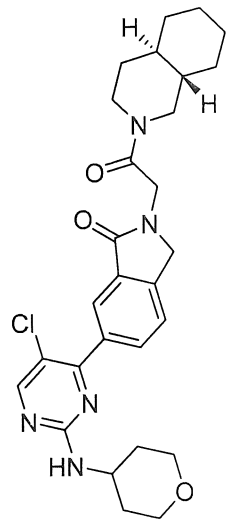
Thêm trietylamin (83 µl, 0,596 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 80 mg, 0,199 mmol), 4-metyl-4-phenylpiperidin (34,8 mg, 0,199 mmol) và HATU (83 mg, 0,218 mmol) trong DCM:DMF (3 mL (10:1)). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng DCM (5 mL), sau đó rửa bằng HCl 1M (5mL), dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (5 mL), nước muối (5 mL), làm khô ($MgSO_4$), sau đó cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 4 g, EtOAc 50-100% trong isohexan) thu được thủy tinh không màu. Nghiền với dietyl ete và làm khô thu được hợp chất nêu tại đề mục (75 mg, 66%) ở dạng bột không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,44 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,61 (bs, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,48 (d, 2H), 3,93 - 3,85 (m, 3H), 3,60 - 3,51 (m, 2H), 3,45 - 3,34 (m,

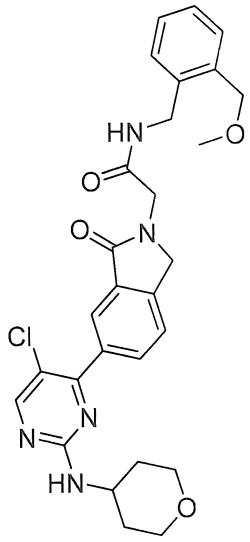
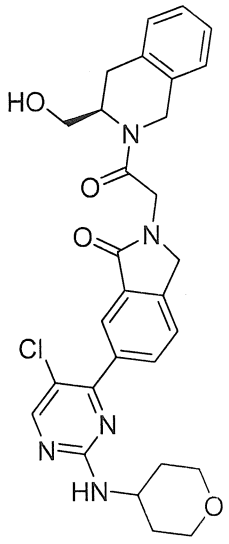
4H), 2,12 - 2,08 (m, 1H), 2,00 - 1,96 (m, 1H), 1,86 - 1,83 (m, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 1H), 1,69 - 1,65 (m, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 2H), 1,25 (s, 3H). LC-MS: [M+H]+ = 560.

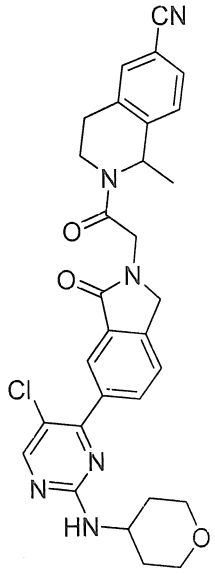
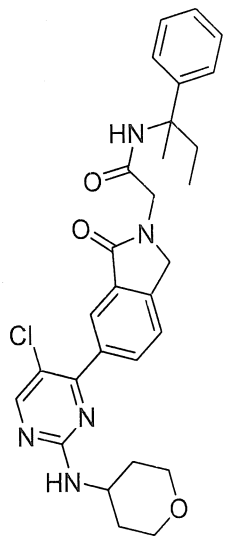
Các ví dụ 408-436

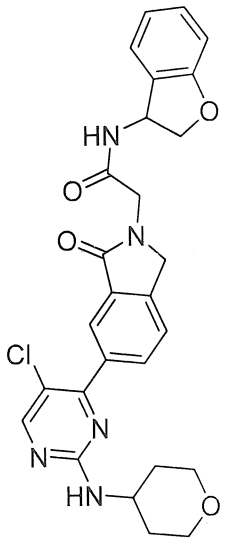
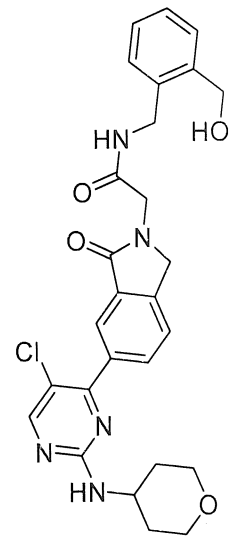
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 407, từ axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) và amin tương ứng:

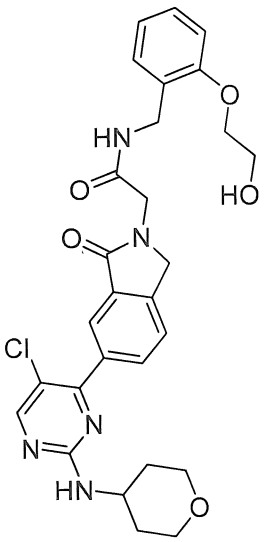
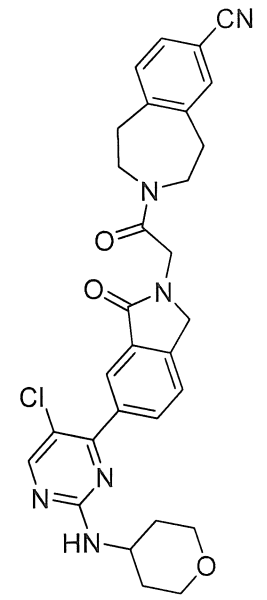
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
408		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(4-xyanophenyl)-propan-2-yl]axetamit	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,59 (s (br), 1H), 7,54 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,93 - 3,84 (m, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 1,86 - 1,82 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,54 - 1,47 (m, 2H)	545
409		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-2-hydroxy-1-phenyletyl]axetam	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,56 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03-8,02 (br m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,60 (s (br), 1H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 1H), 4,97-4,85 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,29	522

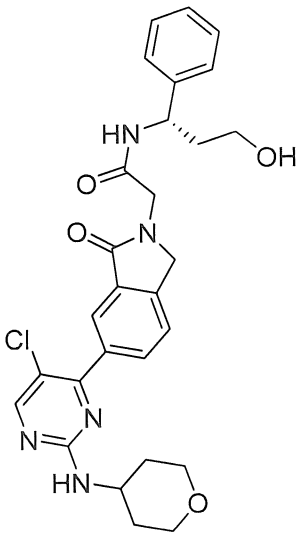
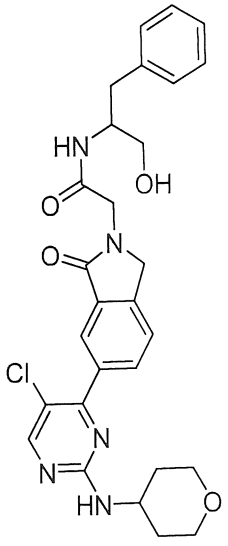
		it	(dd, 2H), 3,97-3,85 (m, 3H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 1,87-1,83 (br m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H)	
410		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-phenyletyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,60 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (s (br)), 1H), 7,31-7,37 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 4,97 (dq, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,82-3,98 (m, 3H), 3,33-3,43 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,46-1,59 (m, 2H), 1,39 (d, 3H)	506
411		(trans) 2-{2-[(4aS,8aR)-decahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,45 (s, 1H), 8,02-8,01 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 4,55-4,38 (m, 5H), 4,25-4,22, 3,78-3,74, 3,07-3,01, 2,71-2,65 và 2,57-2,51 (m, 2H), 3,97-3,74 (m, 4H), 3,40-3,34 (m, 2H), 1,86-1,83 (br m, 2H), 1,70-1,47 (m, 8H), 1,31-0,88 (m, 6H)	524

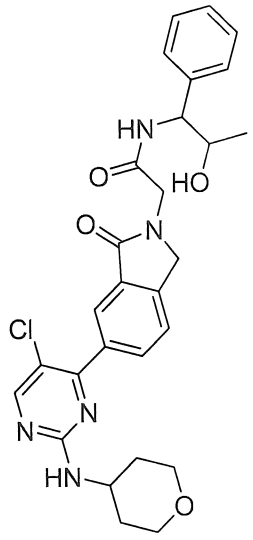
412		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[2-(metoxymetyl)phenyl]metyl}axetamit	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,51 (t, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,34-7,23 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,97-3,85 (m, 3H), 3,37 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,86-1,83 (br m, 2H), 1,52 (qd, 2H)	536
413		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(3R)-3-(hydroxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6 @ 373K) δ: 8,40 (s, 1H), 8,09-8,08 (m, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,24-7,10 (m, 5H), 5,11-4,15 (br m, 9H), 4,03-3,86 (m, 3H), 3,47-3,31 (m, 4H), 3,07 (s (br), 1H), 1,92-1,89 (br m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H).	548

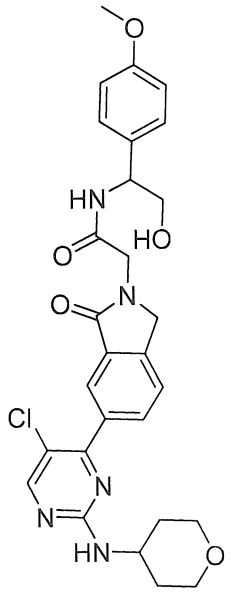
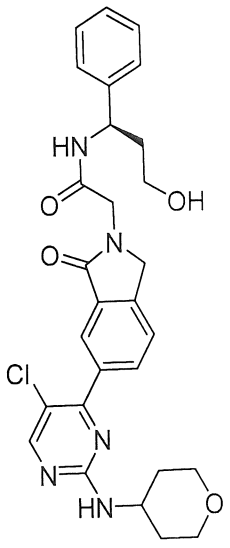
414		2-[2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetyl]-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbonitril	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,45 (1H, s), 8,07 - 8,01 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,80 - 7,55 (4H, m), 7,50 (1H, t), 5,52 (0,6H, q), 5,37 (0,4H, q), 4,76 - 4,39 (4H, m), 4,06 - 3,81 (4H, m), 3,55 (1H, ddd), 3,44 - 3,34 (1H, m), 3,14 - 2,76 (3H, m), 1,85 (2H, d), 1,61 - 1,46 (3H, m), 1,40 (2H, d), (hỗn hợp các chất đồng phân hình học tỷ lệ 3:2).	557
415		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-phenylbutan-2-yl)axetamit	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,44 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01-8,00 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (s (br), 1H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,19-7,14 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,33-4,25 (m, 2H), 3,95-3,84 (m, 3H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,85-1,71 (m, 3H), 1,56-1,47 (m, 5H), 0,76 (t, 3H),	534

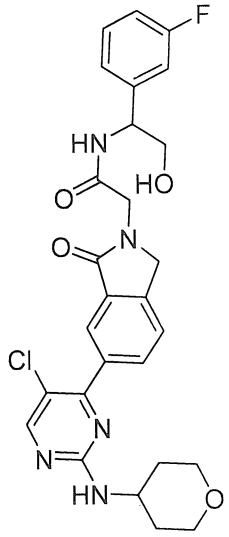
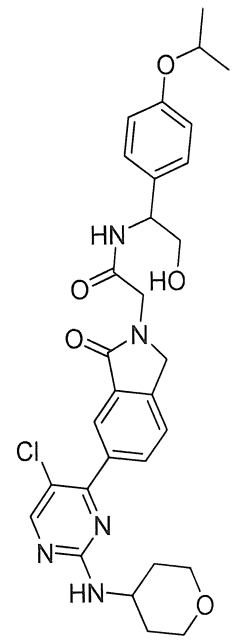
416		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetamit	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,81 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,92 (dt, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,57-5,51 (m, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,27-4,23 (m, 3H), 3,97-3,85 (m, 3H), 3,37 (t, 2H), 1,88-1,81 (br m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H).	520
417		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[2-(hydroxymetyl)phenyl]metyl}axetamit	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,52 (t, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02-8,01 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 5,14 (t, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,55 (d, 2H), 4,34 (d, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,98-3,85 (m, 3H), 3,37 (t, 2H), 1,86-1,82 (br m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H)	522

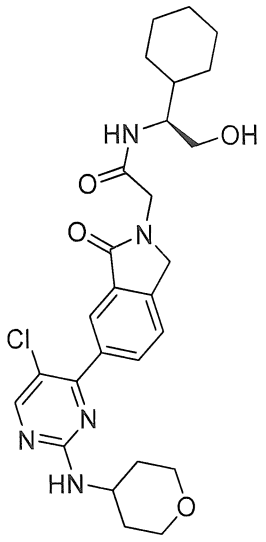
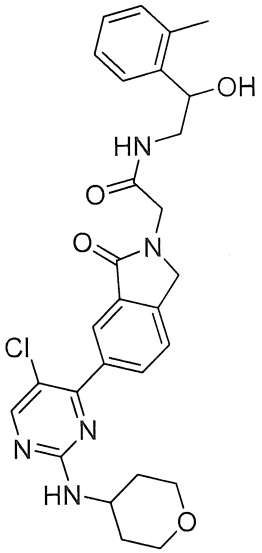
418		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[2-(2-hydroxyetoxy)phenyl]metyl}axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,44 (2H, d), 8,03 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 7,80 - 7,70 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,31 - 7,14 (2H, m), 6,97 (1H, dd), 6,91 (1H, app td), 4,88 (1H, t), 4,62 (2H, s), 4,31 (2H, d), 4,27 (2H, s), 4,01 (2H, dd), 3,98 - 3,80 (3H, m), 3,77 - 3,69 (2H, m), 3,42 - 3,35 (2H, m), 1,89 - 1,78 (2H, m), 1,59 - 1,46 (2H, m).	552
419		3-[2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-carbonitril	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,45 (1H, s), 8,06 - 8,02 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,80 - 7,55 (4H, m), 7,41 (1H, dd), 4,56 (4H, d), 3,87 (3H, s), 3,73 - 3,56 (4H, m), 3,38 (2H, t), 3,14 - 3,00 (2H, m), 3,01 - 2,86 (2H, m), 1,85 (2H, d), 1,53 (2H, qd).	557

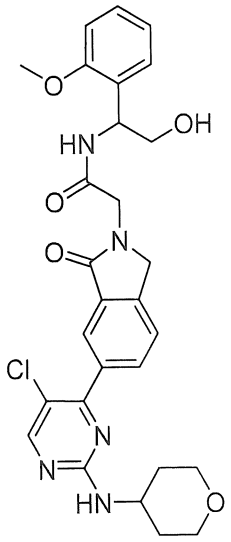
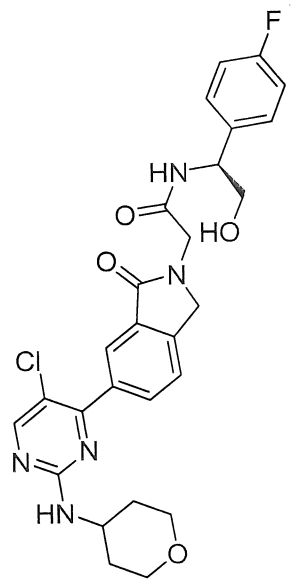
420		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-3-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ 8,57 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (s (br), 1H), 7,37 - 7,27 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,52 (t, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,82-3,98 (m, 3H), 3,46 - 3,35 (m, 4H), 1,76-1,95 (m, 4H), 1,53 (qd, 2H).	536
421		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)axetamit	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (s, 1H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,98 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,33 - 7,16 (m, 5H), 4,84 (t, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,83-4,01 (m, 4H), 3,43 - 3,35 (m, 4H), 2,86 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,53 (qd, 2H).	536

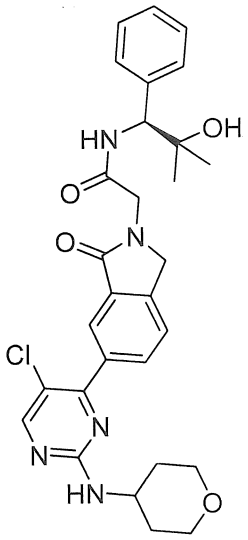
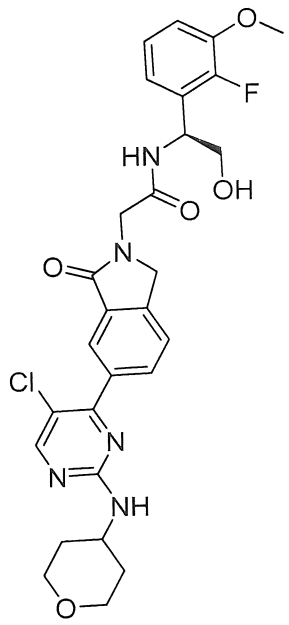
422		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-hydroxy-1-phenylpropyl)-axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,51 (dd, 1H), 8,50 (dd, 0,22H), 8,44 (s (br), 1,22H), 8,01 (d, 1,22H), 7,96 (dd, 1,22H), 7,73 (d, 1,22H), 7,62 (s, 1,22H), 7,36 – 7,26 (m, 4,88H), 7,26 – 7,19 (m, 1,22H), 4,82 (d, 0,22H), 4,74 (d, 2H), 4,70 - 4,73 (m, 1,22H), 4,57 (s (br), 2,44H), 4,37 (d, 0,22H), 4,32 (d, 1H), 4,28 (d, 0,22H), 4,25 (d, 1H), 3,98 – 3,79 (m, 4,88H), 3,42 – 3,33 (m, 2,44H), 1,88 – 1,79 (m, 2,44H), 1,58 – 1,46 (m, 2,44H), 1,02 (d, 3H), 0,99 (d, 0,66H). (hỗn hợp các chất đồng phân cis và trans tỷ lệ 82:18),	536

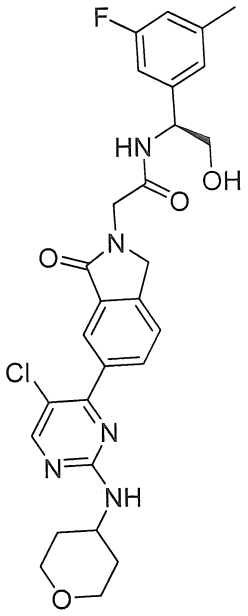
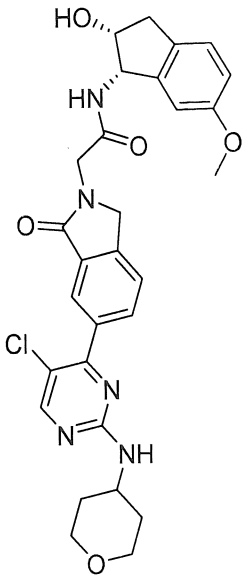
423		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(4-metoxyphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,49 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,24 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 4,88 (t, 1H), 4,83 (dt, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,98 – 3,81 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (dd, 2H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 1,92 – 1,77 (m, 2H), 1,61 – 1,45 (m, 2H).	552
424		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-3-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,57 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,37 – 7,28 (m, 4H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 4,96 (td, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,53 (s (br), 1H), 4,28 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,99 – 3,79 (m, 3H), 3,47 – 3,36 (m, 4H), 1,96 – 1,74 (m, 4H), 1,60 – 1,44 (m, 2H)	536

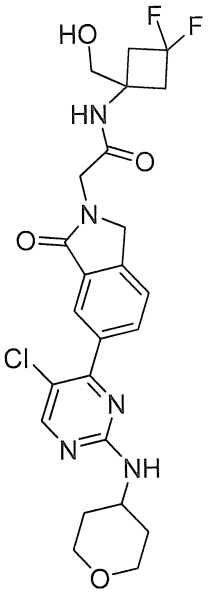
425		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3-flophenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,59 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 7,13 – 7,03 (m, 1H), 4,99 (t, 1H), 4,91 (td, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,00 – 3,80 (m, 3H), 3,64 – 3,53 (m, 2H), 3,44 – 3,35 (m, 2H), 1,91 – 1,79 (m, 2H), 1,60 – 1,44 (m, 2H)	540
426		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{2-hydroxy-1-[4-(propan-2-yloxy)phenyl]etyl}axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,48 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (s (br), 1H), 7,21 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,86 (t, 1H), 4,82 (dt, 1H), 4,62 – 4,52 (m, 3H), 4,31 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,00 – 3,81 (m, 3H), 3,55 (dd, 2H), 3,44 – 3,34 (m, 2H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,60 – 1,46 (m, 2H), 1,25 (d, 6H)	580

427		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-xyclohexyl-2-hydroxyetyl]-axetamit	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,44 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 4,59 (s, 3H), 4,27-4,18 (m, 2H), 3,98-3,81 (m, 3H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 4H), 1,86-1,83 (br m, 2H), 1,75-1,42 (m, 7H), 1,26-0,84 (m, 6H)	528
428		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-2-(2-metylphenyl)etyl]-axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,46 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 7,45 (d, 1H), 7,23 – 7,08 (m, 3H), 5,38 (d, 1H), 4,86 (dt, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,26 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,01 – 3,82 (m, 3H), 3,43 – 3,29 (m, 3H), 3,04 – 2,93 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,90 – 1,79 (m, 2H), 1,61 – 1,45 (m, 2H).	536

429		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(2-metoxyphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,50 - 8,43 (2H, m), 8,06 - 8,01 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 7,29 (1H, dd), 7,26 - 7,21 (1H, m), 6,97 (1H, dd), 6,95 - 6,90 (1H, m), 5,29 - 5,22 (1H, m), 4,88 (1H, t), 4,59 (2H, s), 4,34 (1H, d), 4,27 (1H, d), 3,98 - 3,83 (3H, m), 3,79 (3H, s), 3,59 - 3,52 (1H, m), 3,47 - 3,36 (3H, m), 1,89 - 1,81 (2H, m), 1,59 - 1,47 (2H, m).	552
430		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(4-flophenyl)-2-hydroxyetyl]-axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,57 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 4,95 (t, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,97 - 3,82 (m, 3H), 3,57 (dd, 2H), 3,44 - 3,33 (m, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 2H),	540

			1,58 - 1,48 (m, 2H).	
431		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-2-metyl-1-phenylpropyl]-axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,48 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,97 - 3,81 (m, 3H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,58 - 1,46 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).	550
432		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-3-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]-axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,63 (d, 1H), 8,45 (s (br), 1H), 8,02 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,16 - 7,02 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 1H), 5,21 - 5,12 (m, 1H), 5,04 (t, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,98 - 3,83 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,59 - 3,51 (m, 2H), 3,41 - 3,34 (m, 2H), 1,90 -	570

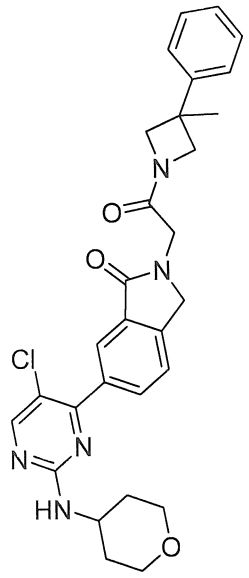
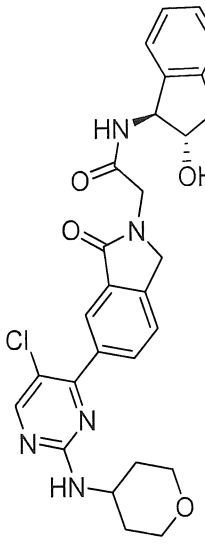
			1,78 (m, 2H), 1,62 - 1,45 (m, 2H).	
434		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,55 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 4,96 (t, 1H), 4,85 (td, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,99 - 3,81 (m, 3H), 3,62 - 3,52 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,60 - 1,44 (m, 2H).	554
435		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-6-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,46 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 7,14 (d, 1H), 6,82 - 6,73 (m, 2H), 5,19 (dd, 1H), 5,05 (d, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,46 - 4,36 (m, 3H), 4,00 - 3,82 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 2,98 (dd, 1H), 2,74 (d, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 2H), 1,60 - 1,45 (m,	564

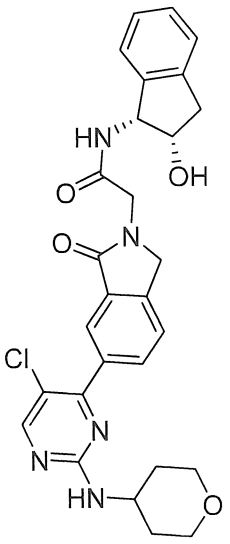
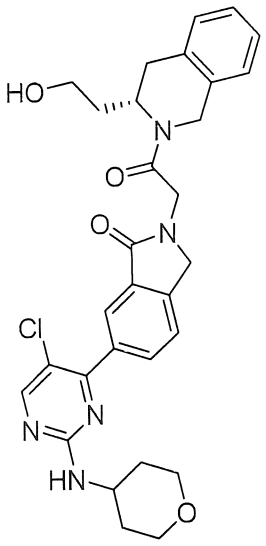
			2H).	
436		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[3,3-diflo-1-(hydroxymetyl)xyclobutyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,52 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 5,17 (t, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,99 - 3,81 (m, 3H), 3,51 (d, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 2,84 - 2,63 (m, 4H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,61 - 1,47 (m, 2H).	522

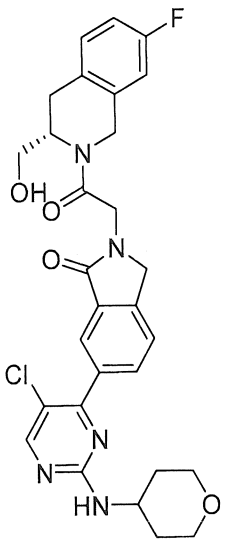
Các ví dụ 437-443

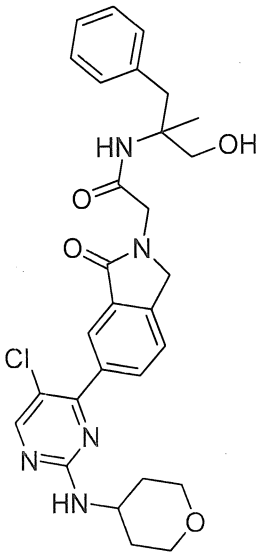
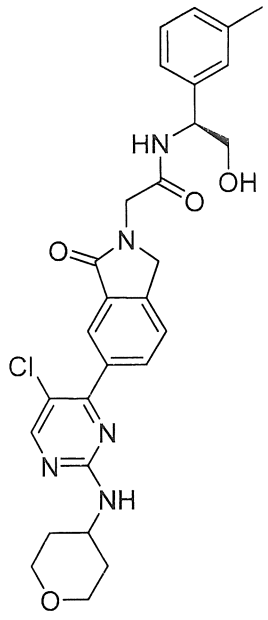
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 407, từ axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) và amin tương ứng. Trong các trường hợp này, các sản phẩm được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế (các phương pháp axit và bazơ như được chỉ ra):

Ví dụ	Cấu trúc/các điều kiện điều chế	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: [M+H]$^+$

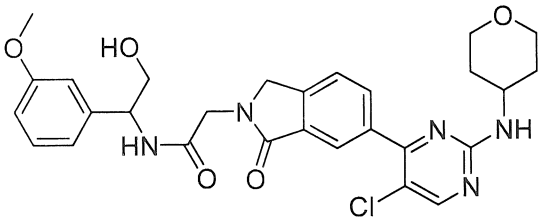
437	 (phương pháp bazơ)	6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(3-metyl-3-phenylazetidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 2H), 7,27 - 7,25 (m, 1H), 7,21 - 7,19 (m, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,72 - 4,60 (m, 2H), 4,52 (d, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 4H), 4,08 - 3,96 (m, 4H), 3,57 - 3,50 (m, 2H), 2,06 - 2,02 (m, 2H), 1,83 (bs, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,61 - 1,51 (m, 2H)	532
438	 (phương pháp axit)	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,50 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,06 - 8,01 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,23 - 7,16 (3H, m), 7,16 - 7,08 (1H, m), 5,33 (1H, d), 5,07 (1H, t), 4,65 (2H, d), 4,37 - 4,19 (3H, m), 3,99 - 3,80 (3H, m), 3,42 - 3,33 (2H, m), 3,11 (1H, dd), 2,77 - 2,63 (1H, m), 1,84 (2H, d), 1,52 (2H, qd).	534

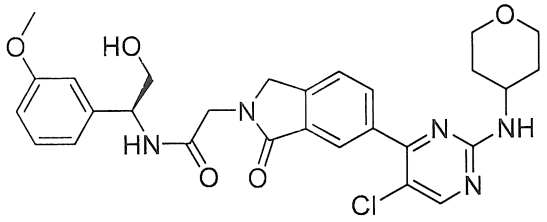
439	 (phương pháp bazơ)	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R,2S)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,45 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,04 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,62 (1H, bs), 7,26 - 7,17 (4H, m), 5,22 (1H, dd), 5,09 (1H, d), 4,66 (2H, s), 4,44 (1H, dd), 4,38 (2H, s), 3,95 - 3,85 (3H, m), 3,42 - 3,34 (2H, m), 3,06 (1H, dd), 2,81 (1H, dd), 1,85 (2H, d), 1,53 (2H, qd).	534
440	 (phương pháp axit)	6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(3S)-3-(2-hydroxyetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, t), 7,98 (1H, dd), 7,77 - 7,72 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,25 - 7,16 (4H, m), 5,06 (0,7H, d, chất đồng phân hình học chính), 4,90 - 4,81 (0,7H, m, chất đồng phân hình học chính), 4,74 - 4,72 (0,5H, m, chất đồng phân hình học phụ), 4,68 - 4,44 (5H, m), 4,37 - 4,33 (0,5H, m, chất đồng phân hình học phụ), 4,09 (0,7H, d, chất đồng phân hình học chính), 3,99 - 3,80 (3H,	562

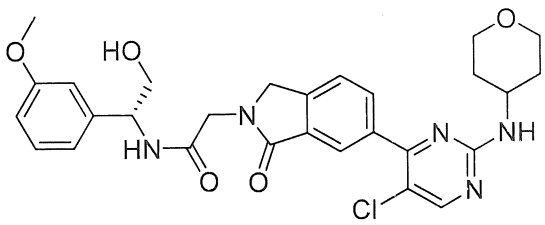
			m), 3,55 - 3,47 (0,7H, m, chất đồng phân hình học chính), 3,44 - 3,34 (3H, m), 3,19 (0,7H, dd, chất đồng phân hình học chính), 2,94 (0,5H, dd, chất đồng phân hình học phụ), 2,81 - 2,64 (1,3H, m), 1,84 (2H, d), 1,70 - 1,36 (4H, m),	
441	 (phương pháp axit)	6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(3S)-7-flo-3-(hydroxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,45 (1H, s), 8,04 - 8,03 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,23 (1H, ddd), 7,11 (1H, ddd), 7,03 (1H, qd), 5,11 (1H, t), 4,99 (1H, d), 4,88 - 4,78 (1H, m), 4,70 - 4,48 (5H, m), 4,39 - 4,32 (1H, m), 4,16 (1H, d), 3,97 - 3,83 (3H, m), 3,41 - 3,34 (2H, m), 3,20 - 3,01 (1H, m), 2,93 - 2,78 (1H, m), 1,84 (2H, d), 1,60 - 1,44 (2H, m).	566

442	 (phương pháp axit)	N-(2-benzyl-1-hydroxypropan-2-yl)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz, 90°C) δ 8,41 (1H, s), 8,09 (1H, d), 8,01 (1H, dd), 7,73 (1H, dd), 7,29 - 7,14 (6H, m), 7,09 (1H, s), 4,61 - 4,57 (3H, m), 4,17 (2H, s), 4,03 - 3,86 (3H, m), 3,57 - 3,34 (4H, m), 3,11 (1H, d), 2,89 (1H, d), 1,96 - 1,82 (2H, m), 1,69 - 1,50 (2H, m), 1,18 (3H, s).	550
443		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,54 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,20 (1H, t), 7,15 - 7,07 (2H, m), 7,05 (1H, d), 4,93 (1H, s), 4,83 (1H, q), 4,58 (2H, s), 4,35 - 4,22 (2H, m), 3,97 - 3,81 (3H, m), 3,56 (2H, d), 2,29 (3H, s), 1,89 - 1,79 (2H, m), 1,59 - 1,46 (2H, m), (2 tín hiệu proton bị chồng lấn với pic của nước).	536

Các ví dụ 444, 445 và 456: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit, 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit và 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

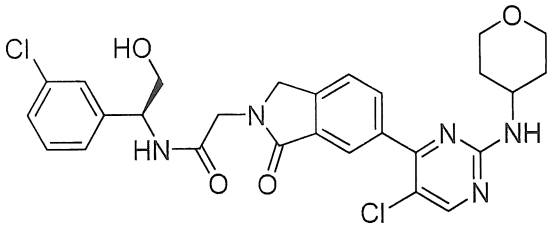






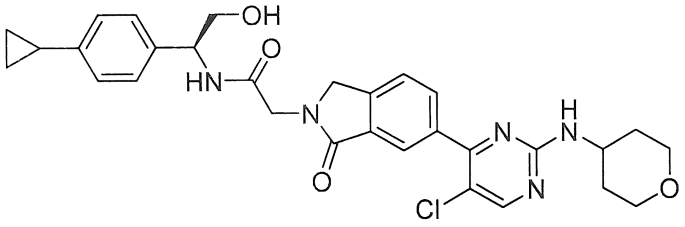
2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 407. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,54 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,99 - 3,81 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,64 - 3,51 (m, 2H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,60 - 1,43 (m, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 552. Các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng HPLC điều chế trên cột Lux C4 (21,2mm x 250mm, 5□m), bằng cách sử dụng NH_3 0,1% trong MeOH ở 21ml/phút làm chất rửa giải thu được 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit và 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit ở dạng các chất rắn màu trắng.

Ví dụ 447: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-clophenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit



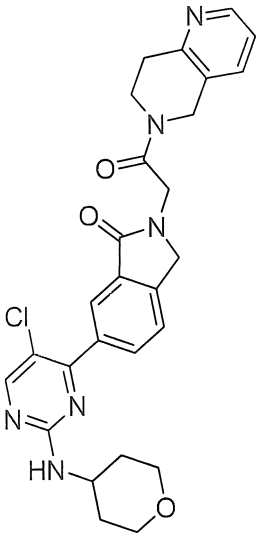
Hợp chất nêu tại đề mục có thể được điều chế sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 407 hoặc các phương pháp tương tự với quy trình này.

Ví dụ 448: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(4-xyclopropylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit



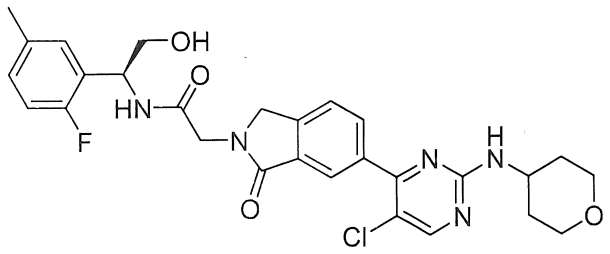
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 407. Trong trường hợp này, sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế (Varian, Phương pháp axit (axit formic 0,1%), Phương pháp axit, Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, cột 19x50 mm, MeCN 20-50% trong nước) tiếp theo là rửa bằng HCl, $NaHCO_3$ và nước muối. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,51 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,21 - 7,15 (2H, m), 7,06 - 6,98 (2H, m), 4,86 - 4,78 (1H, m), 4,58 (2H, s), 4,33 - 4,20 (2H, m), 3,98 - 3,81 (3H, m), 3,54 (2H, d), 3,42 - 3,36 (2H, m), 1,93 - 1,78 (3H, m), 1,60 - 1,45 (2H, m), 0,94 - 0,88 (2H, m), 0,66 - 0,60 (2H, m). (lưu ý: OH Không quan sát thấy). LCMS: [M+H]+ = 562.

Ví dụ 449: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphtyridin-6-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



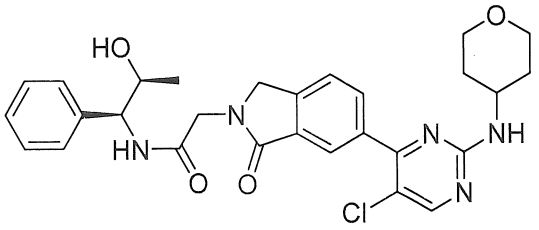
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 95, từ axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) và amin tương ứng. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, VT T=350K) δ: 8,38-8,43 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,57-7,67 (m (br), 2H), 7,28 (d (br), 1H), 7,23 (dd, 1H), 4,74 (s (br), 1H), 4,61 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,82-4,03 (m, 5H), 3,41 (ddd, 2H), 3,01 (m (br), 2H), 1,85-1,94 (m, 2H), 1,53-1,65 (m, 2H). MS: $[M+H]^+$ = 519.

Ví dụ 450: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 95. Trong trường hợp này và quá trình tinh chế sau, hòa tan sản phẩm này trong EtOAc (20 mL) và rửa bằng HCl 1M (10 mL). Tách các lớp này ra và rửa dịch chiết hữu cơ này bằng nước (2 x 10 mL), $NaHCO_3$ (10 mL) và nước muối (3 x 10 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc, cô dưới áp suất giảm. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,60 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,63 (1H,br. s), 7,24 - 7,18 (1H, m), 7,13 - 6,99 (2H, m), 5,14 (1H, q), 5,04 (1H, t), 4,59 (2H, s), 4,30 (2H, d), 3,97 - 3,84 (3H, m), 3,61 - 3,51 (2H, m), 3,40 - 3,33 (2H, m), 2,29 (3H, s), 1,85 (2H, br. d), 1,53 (2H, qd). LCMS: [M+H]+ = 554.

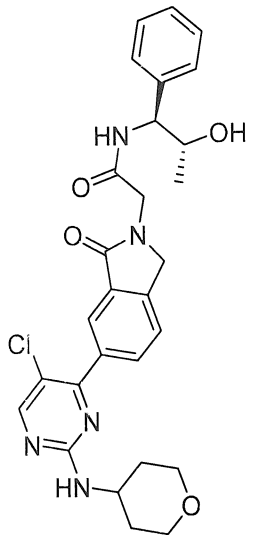
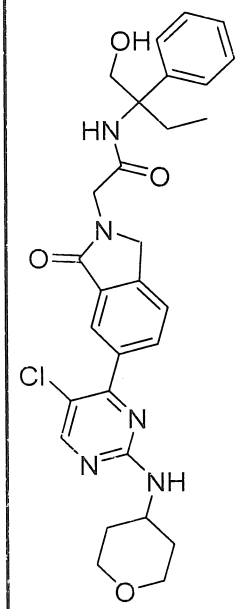
Ví dụ 451: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit

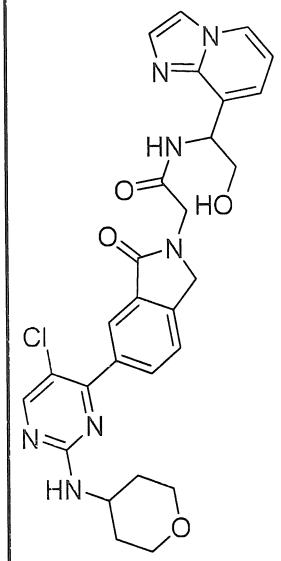
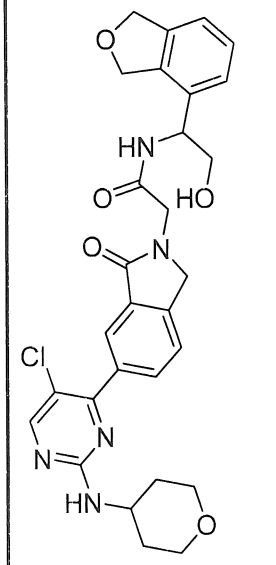


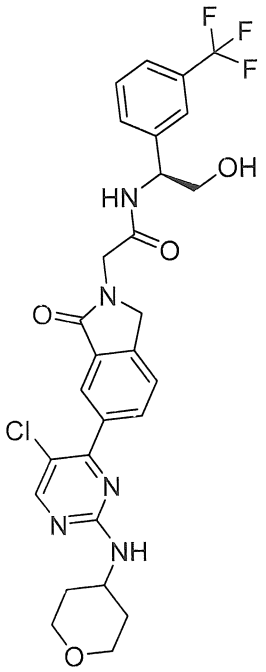
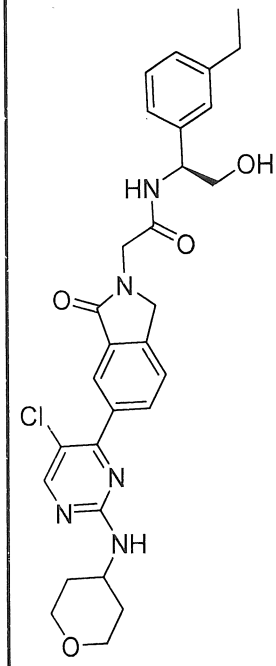
Thêm HATU (104 mg, 0,273 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (100 mg, 0,248 mmol), (1S,2S)-1-amino-1-phenylpropan-2-ol hydroclorua (51,2 mg, 0,273 mmol), và trietylamin (0,138 mL, 0,993 mmol) trong DMF (1,5 mL, 19,37 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước (20 mL), sau đó chiết bằng EtOAc (3x10 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng HCl 1M (2x20 mL), nước muối (3x20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0-10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục 2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl)axetamit (73 mg, 54,3%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,50 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,04 - 8,01 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 7,38 - 7,28 (4H, m), 7,26 - 7,20 (1H, m), 4,82 (1H, d), 4,72 (1H, dd), 4,58 (2H, s), 4,37 (1H, d), 4,29 (1H, d), 4,00 - 3,82 (4H, m), 3,41 - 3,35 (2H, m), 1,90 - 1,81 (2H, m), 1,59 - 1,46 (2H, m), 1,00 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 536.

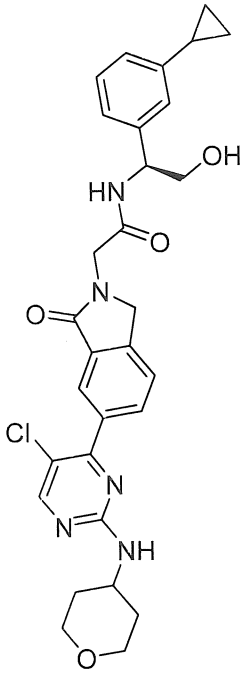
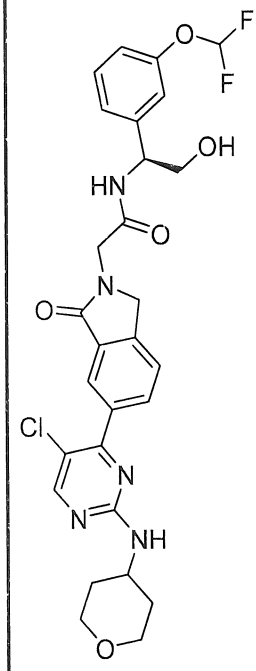
Các ví dụ 452-462

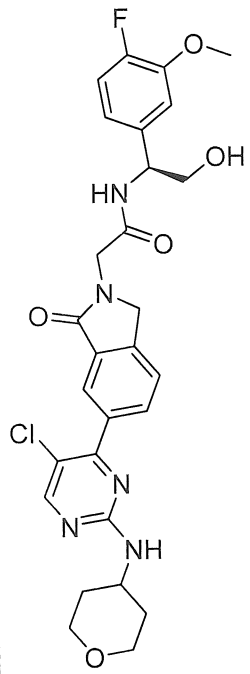
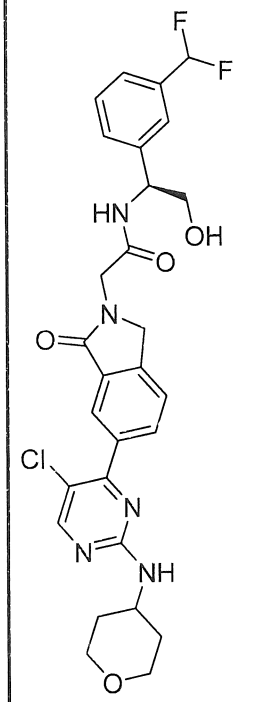
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 451, từ axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) và amin tương ứng.

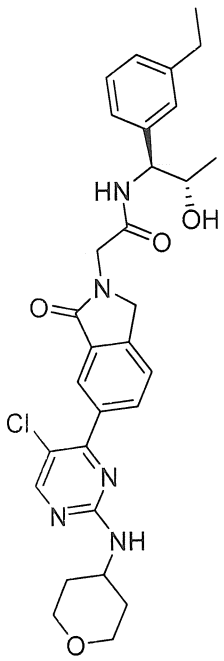
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
452		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,51 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,03 - 8,01 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 7,35 - 7,28 (4H, m), 7,26 - 7,20 (1H, m), 4,76 - 4,70 (2H, m), 4,57 (2H, s), 4,32 (1H, d), 4,26 (1H, d), 4,01 - 3,82 (4H, m), 3,42 - 3,35 (2H, m), 1,89 - 1,81 (2H, m), 1,60 - 1,46 (2H, m), 1,03 (3H, d).	536
453		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-hydroxy-2-phenylbutan-2-yl)axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,45 (1H, s), 8,04 - 7,94 (3H, m), 7,73 (1H, d), 7,63 (1H, br. s), 7,32 - 7,25 (4H, m), 7,21 - 7,14 (1H, m), 4,85 (1H, t), 4,60 (1H, d), 4,54 (1H, d), 4,34 (2H, s), 3,99 - 3,82 (4H, m), 3,74 (1H, dd), 3,42 - 3,36 (2H, m), 2,04 - 1,91 (2H, m), 1,89 - 1,82 (2H, m), 1,59 - 1,45 (2H, m), 0,73 (3H, t)	550

454		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-hydroxy-1-{imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl}etyl)axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,87 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,03 (1H, d,), 7,98 (1H, dd), 7,79 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,63 (1H, s (br)), 7,63 (d, 1H), 7,43 (1H, dd), 7,05 (1H, d), 5,36 (1H, q), 5,20 (1H, t), 4,59 (2H, s), 4,38 (1H, d), 4,30 (1H, d), 3,85 (5H, td), 3,42 - 3,37 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,53 (2H, qd).	562
455		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1,3-dihydro-2-benzofuran-4-yl)-2-hydroxyetyl]-axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,60 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,32 - 7,22 (2H, m), 7,19 (1H, d), 5,08 (2H, d), 4,94-501 (3H, m), 4,75 (1H, q), 4,58 (2H, s), 4,36 - 4,19 (2H, m), 3,90 (3H, dd), 3,67 - 3,49 (2H, m), 3,39 (1H, d), 1,85 (2H, d), 1,53 (2H, qd)	564

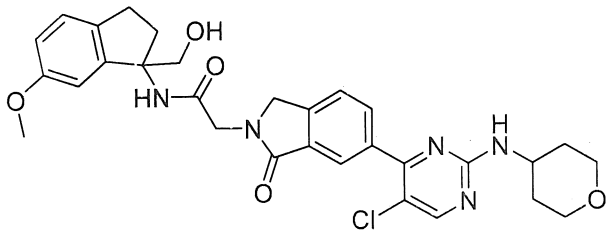
456		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[3-(triflometyl)phenyl]etyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,70 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 7,80 - 7,68 (2H, m), 7,68 - 7,54 (4H, m), 5,03 (1H, t), 5,01 - 4,94 (1H, m), 4,59 (2H, s), 4,44 - 4,23 (2H, m), 3,89 (3H, dd), 3,62 (2H, t), 3,33-3,43 (2H, m), 1,85 (2H, d), 1,52 (2H, qd).	590
457		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-etylphenyl)-2-hydroxyetyl]-axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,54 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,24 (1H, t), 7,19 - 7,06 (3H, m), 4,92 (1H, t), 4,86 (1H, q), 4,59 (2H, s), 4,29 (2H, d), 3,89 (3H, dd), 3,61 - 3,53 (2H, m), 3,33-3,43 (2H, m), 2,59 (2H, q), 1,85 (2H, d), 1,53 (2H, qd), 1,18 (3H, t).	550

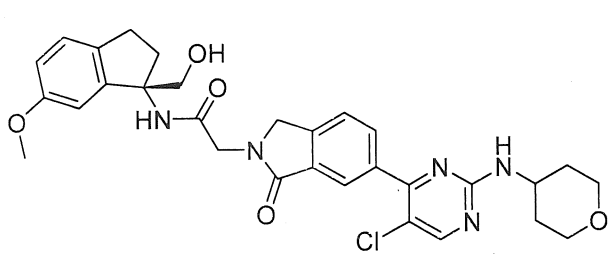
458		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-xyclopropylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,52 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,19 (1H, t), 7,11 - 7,01 (2H, m), 6,93 (1H, dt), 4,91 (1H, t), 4,83 (1H, q), 4,59 (2H, s), 4,29 (2H, dd), 3,90 (3H, dd), 3,55 (2H, t), 3,33-3,43 (2H, m), 1,94 - 1,79 (3H, m), 1,53 (2H, qd), 0,99 - 0,88 (2H, m), 0,73 - 0,58 (2H, m)	562
459		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-(diflometoxy)phenyl]-2-hydroxyetyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,61 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,43 - 7,35 (1H, m), 7,25 - 7,18 (2H, m), 7,14 (1H, t), 7,08 - 7,02 (1H, m), 4,99 (1H,), 4,89 (1H, q), 4,58 (2H, s), 4,38 - 4,22 (2H, m), 3,89 (3H, dd), 3,58 (2H, t), 3,42 - 3,34 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,52 (2H, dddd).	588

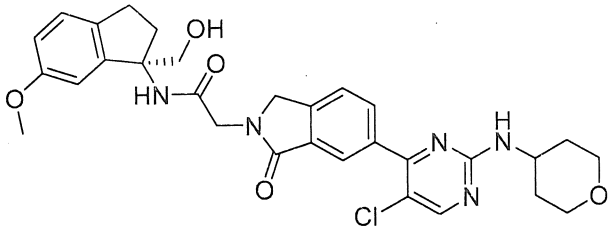
460		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]-axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,54 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,20 - 7,09 (2H, m), 6,87 (1H, ddd), 4,92 (1H, t), 4,86 (1H, q), 4,59 (2H, s), 4,29 (2H, s), 3,99-3,78 (6H, m), 3,62 - 3,52 (2H, m), 3,43 - 3,32 (2H, m), 1,90-1,78 (2H, m), 1,52 (2H, dddd).	570
461		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-(diflometyl)phenyl]-2-hydroxyetyl]-axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,66 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,56 - 7,42 (4H, m), 7,03 (1H, t), 5,03 - 4,96 (1H, m), 4,96 - 4,89 (1H, m), 4,58 (2H, s), 4,33 (1H, d), 4,27 (1H, d), 4,00 - 3,78 (3H, m), 3,60 (2H, dd), 3,45 - 3,34 (2H, m), 1,88 - 1,78 (2H, m), 1,61 - 1,43 (2H, m).	572

462		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-1-(3-etylphenyl)-2-hydroxypropyl]-axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,50 - 8,44 (2H, m), 8,06 - 8,00 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,63 (1H, br. s), 7,25 - 7,20 (1H, m), 7,18 - 7,12 (2H, m), 7,09 - 7,04 (1H, m), 4,80 (1H, d), 4,70 (1H, dd), 4,58 (2H, s), 4,36 (1H, d), 4,30 (1H, d), 4,00 - 3,81 (4H, m), 3,42 - 3,36 (2H, m), 2,59 (2H, q), 1,91 - 1,81 (2H, m), 1,58 - 1,46 (2H, m), 1,18 (3H, t), 1,00 (3H, d).	564

Ví dụ 463, 464 và 465: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(hydroxymetyl)-6-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit, 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(hydroxymetyl)-6-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit và 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(hydroxymetyl)-6-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit.

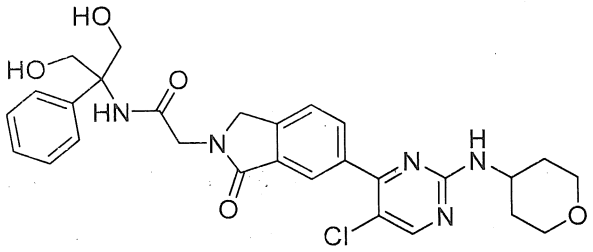






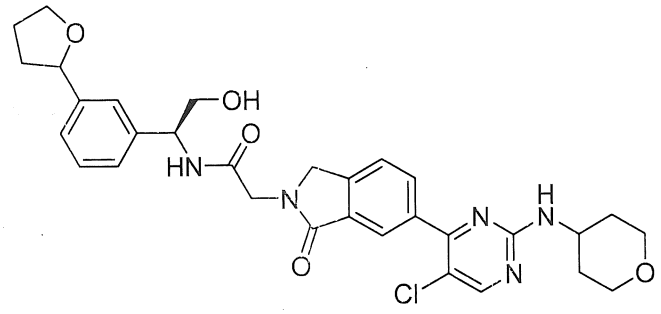
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 451. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,45 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,09 (1H, d), 6,88 (1H, d), 6,77 (1H, dd), 5,02 (1H, t), 4,57 (2H, s), 4,33 - 4,15 (2H, m), 3,90 (3H, dd), 3,72 (3H, s), 3,64 (1H, dd), 3,56 (1H, dd), 3,33-3,42 (2H, m), 2,83 (1H, ddd), 2,73 (1H, dt), 2,43 - 2,23 (2H, m), 1,85 (2H, d), 1,53 (2H, qd). LCMS: [M+H]+ = 578. Các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng HPLC điều chế tách các chất đồng phân quang học (Gilson, cột IA, đẳng dòng EtOH 20% với hỗn hợp 80% (i-Hexan + 0,2% dietylamin):DCM) có tỷ lệ 4:1.

Ví dụ 466: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1,3-dihydroxy-2-phenylpropan-2-yl)axetamit



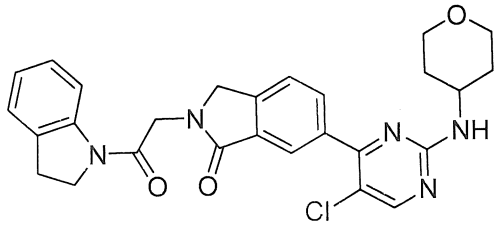
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 451. Trong trường hợp này, sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế (Waters, phương pháp bazơ (Amoni Bicarbonat 0,1%), phương pháp bazơ, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 µm, cột 19x50 mm, MeCN 20-40% trong nước). 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,45 (1H, s), 8,06 - 8,01 (2H, m), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 7,37 - 7,32 (2H, m), 7,31 - 7,25 (2H, m), 7,22 - 7,15 (1H, m), 4,88 (2H, t), 4,59 (2H, s), 4,36 (2H, s), 3,99 - 3,80 (7H, m), 3,42 - 3,35 (2H, m), 1,90 - 1,80 (2H, m), 1,59 - 1,46 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 552.

Ví dụ 467: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[3-(oxolan-2-yl)phenyl]etyl]axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 451. Sau khi tinh chế, hòa tan sản phẩm này trong EtOAc và rửa tiếp bằng HCl 1N. Chiết lớp nước này bằng EtOAc và rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$, nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không, thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,007 g, 0,011 mmol) là chất rắn màu trắng sau khi nghiền và làm bay hơi từ Et_2O. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,58 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 4,93 (t, 1H), 4,87 (td, 1H), 4,81 - 4,74 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,04 - 3,76 (m, 5H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 2H), 1,88 - 1,80 (m, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,58 - 1,46 (m, 2H). LCMS: [M+H]+ = 592.

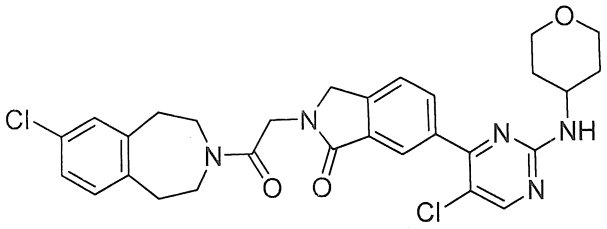
Ví dụ 468: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm DIPEA (0,090 mL, 0,515 mmol), indolin (0,040 mL, 0,356 mmol) và sau đó là HATU (0,142 g, 0,373 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 0,100 g, 0,246 mmol) trong DMF (2,0 mL, 25,8 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2,5 giờ, phân bố hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc (30 mL) và NH_4Cl (30 mL). Tách các lớp này ra và chiết pha nước này bằng EtOAc (30 mL). Rửa phân đoạn hữu cơ gom lại bằng nước (20 mL), $NaHCO_3$ (20 mL) và nước muối (2 x 20 mL) và sau đó cô trong chân không. Tách lớp nước chứa chất rắn màu trắng bằng cách lọc và sau đó rửa bằng nước (10 mL) và sau đó ete (2 x 10 mL). Nghiền nhỏ chất rắn này với ete (3 mL), tác động bằng âm thanh và sau đó gạn dung dịch này (lặp lại ba lần). Sau đó tạo huyền phù chất rắn này trong MeOH : nước (5 mL, 1 : 1), tác động bằng âm thanh và sau đó gia nhiệt để thu được dung dịch màu trắng. Để nguội dung dịch này qua đêm và tách chất rắn tạo thành bằng cách gạn dung môi ra. Làm khô chất rắn này trong bình làm khô ở 50°C trong 5 giờ thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,049 g, 37,2%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,46 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,01 (2H, dd), 7,79 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,29 (1H, d),

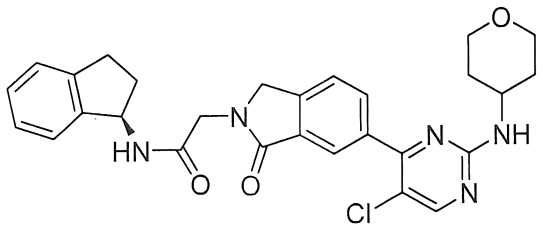
7,16 (1H, t), 7,03 (1H, t), 4,62 (4H, d), 4,23 (2H, t), 3,98 – 3,85 (3H, m), 3,39 (2H, t), 3,23 (2H,t), 1,86 (2H, d), 1,54 (2H, qd). LC-MS: [M+H]+ = 504.

Ví dụ 469: 2-[2-(7-clo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)-2-oxoetyl]-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm trietylamin (67,5 µl, 0,484 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 65 mg, 0,161 mmol), 7-clo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin (29,3 mg, 0,161 mmol) và HATU (67,5 mg, 0,177 mmol) trong DCM (3 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (30 mL) và rửa bằng HCl 1M (30 ml), dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (30 mL), nước (30 mL) và nước muối (30 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, MeOH 0-10% trong EtOAc) thu được hợp chất nêu tại đề mục (50 mg, 0,087 mmol, 54,2%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,45 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,29 (1H, dd), 7,25 - 7,14 (2H, m), 4,56 (4H, t), 4,00 - 3,82 (3H, m), 3,72 - 3,55 (4H, m), 3,45 - 3,34 (2H, m), 2,99 (2H, t), 2,87 (2H, q), 1,85 (2H, d), 1,53 (2H, qd). LC-MS: [M+H]+ = 566.

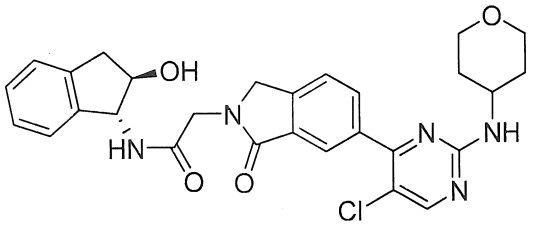
Ví dụ 470: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit



Thêm DIPEA (0,073 ml, 0,417 mmol) tiếp theo là HATU (0,079 g, 0,209 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 0,08 g, 0,199 mmol) và (R)-2,3-dihydro-1H-

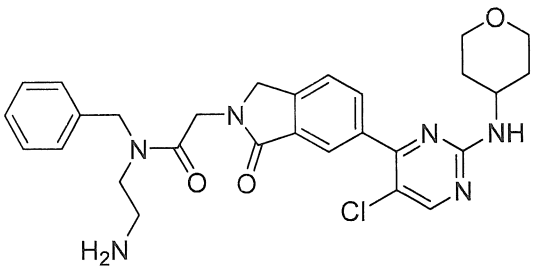
inden-1-amin hydroclorua (0,035 g, 0,209 mmol) trong DMF (1 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Thêm HCl 1N vào và pha loãng hỗn hợp này bằng nước. Lọc kết tủa tạo thành, rửa bằng nước, $NaHCO_3$, nước và làm khô dưới điều kiện hút. Sau đó hòa tan chất rắn này trong DCM và thêm nước muối vào. Tách các lớp này ra qua cartridge tách pha và làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,065 g, 62,6%) là chất rắn màu trắng sau khi nghiền và làm bay hơi từ Et_2O. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,55 (d, 1H), 8,45 (s (br), 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,23 (m, 4H), 5,34 (dd, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,05 - 3,79 (m, 3H), 3,39 (d, 2H), 2,94 (ddd, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,40 (dtd, 1H), 1,83 (m, 3H), 1,53 (qd, 2H). LC-MS: [M+H]+ = 518.

Ví dụ 471: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit



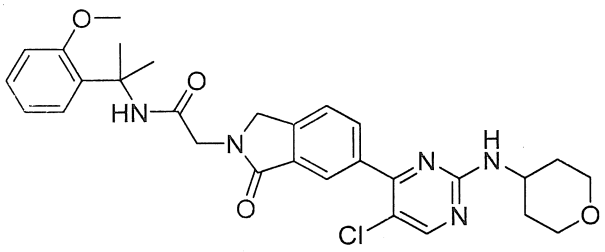
Thêm HATU (83 mg, 0,218 mmol) tiếp theo là trietylamin (83 µl, 0,596 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 80 mg, 0,199 mmol) và (1R,2R)-1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol (29,6 mg, 0,199 mmol) trong DMF (3 mL). Thêm HCl (1M, 2 mL) tiếp theo là nước (10 mL) vào. Lọc kết tủa trắng thu được, rửa bằng $NaHCO_3$ (10 mL), làm khô trong chân không ở 40°C. Nghiền nhỏ phần cặn bằng hỗn hợp gồm MeOH trong Et_2O thu được hợp chất nêu tại đề mục (63 mg, 58,2%) ở dạng bột màu nâu vàng nhợt. 1H NMR (CDCl3, 400 MHz) δ 8,33 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,02 (1H, dd), 7,59 (1H, d), 7,25 - 7,15 (3H, m), 7,08 (1H, d), 5,18 (1H, d), 5,11 (1H, t), 4,67 (2H, s), 4,46 - 4,36 (4H, m), 4,11 - 3,94 (3H, m), 3,58 - 3,50 (2H, m), 3,28 (1H, dd), 2,92 (1H, dd), 2,05 (2H, d), 1,56 (2H, qd) (không quan sát thấy một proton có thể trao đổi) . LC-MS : [M+H]+ = 534.

Ví dụ 472: N-(2-aminoetyl)-N-benzyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit



Thêm TFA (455 µl, 5,90 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl (2-(N-benzyl-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetamido)etyl)carbamat (chế phẩm 312, 75 mg, 0,118 mmol) trong DCM (1,2 mL, 0,1 M) trong môi trường khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cô hỗn hợp này trong chân không và đun đồng sôi phần cặn với toluen (4 x 3 mL) và MeCN (2 x 3 mL) thu được sản phẩm thô là chất rắn màu vàng nhợt (60 mg). Nạp sản phẩm thô này vào cột SCX (600 mg) trong MeOH. Rửa cột bằng MeOH và sau đó pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Cô hỗn hợp tạo thành trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (51 mg,77%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz @ 60 °C) δ 8,42 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,03 - 7,95 (1H, m), 7,73 (1H, t), 7,42 - 7,24 (6H, m), 4,79 - 4,44 (6H, m), 4,03 - 3,80 (3H, m), 3,49 - 3,27 (4H, m), 2,81 - 2,66 (2H, m), 1,93 - 1,83 (2H, m), 1,64 - 1,49 (2H, m) (khuyết NH2 – có khả năng bị chồng lấn với pic của nước). LC-MS : [M+H]+ = 535.

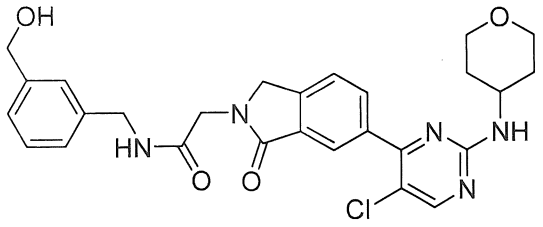
Ví dụ 473: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(2-metoxyphenyl)propan-2-yl]axetamit



Thêm HATU (83 mg, 0,218 mmol) tiếp theo là trietylamin (83 µl, 0,596 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 80 mg, 0,199 mmol) và 2-(2-metoxyphenyl)propan-2-amin (32,8 mg, 0,199 mmol) trong DMF (1 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nước (10 mL) vào và lọc kết tủa trắng thu được. Nghiền chất rắn này (MeOH/Et_2O) thu được hợp chất nêu tại đề mục (76 mg, 66,8%) ở dạng bột không màu. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,44 (1H, s), 8,16

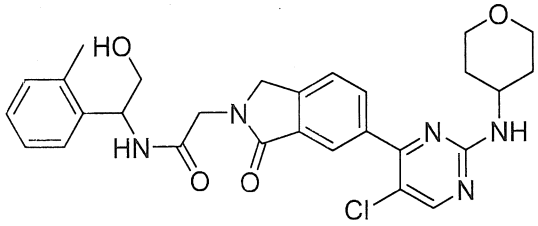
(1H, s), 8,01 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,62 (1H, bs), 7,24 - 7,15 (2H, m), 6,97 (1H, dd), 6,85 (1H, td), 4,54 (2H, s), 4,22 (2H, s), 3,99 - 3,82 (3H, m), 3,80 (3H, s), 3,41 - 3,35 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,64 (6H, s), 1,52 (2H, qd). LC-MS : [M+H]+ = 550.

Ví dụ 474: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[3-(hydroxymetyl)phenyl]metyl}axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 94. 1H NMR (CDCl3, 400 MHz) δ 8,33 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,99 (1H, dd), 7,59 - 7,54 (1H, m), 7,25 - 7,12 (4H, m), 6,85 (1H, bs), 5,30 (1H, bs), 4,63 (2H, s), 4,58 (2H, s), 4,42 (2H, d), 4,30 (2H, s), 4,11 - 3,93 (3H, m), 3,53 (2H, td), 2,09 - 1,99 (2H, m), 1,62 - 1,49 (2H, m). (Không quan sát thấy 1 proton có thể trao đổi). LC-MS : [M+H]+ = 522.

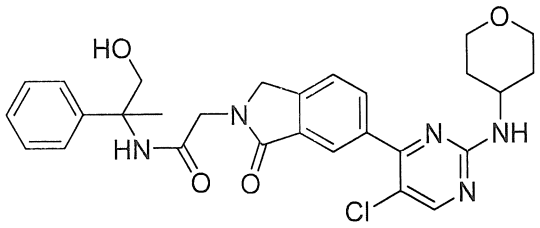
Ví dụ 475: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(2-metylphenyl)etyl]axetamit



Thêm HATU (83 mg, 0,218 mmol) tiếp theo là trietylamin (83 µl, 0,596 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 80 mg, 0,199 mmol) và 2-amino-2-(o-tolyl)etanol (30,0 mg, 0,199 mmol) trong DMF (1 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nước (10 mL) vào và lọc kết tủa trắng thu được. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, MeOH 0-5% trong EtOAc) thu được hợp chất nêu tại đề mục (12 mg, 11,05%) ở dạng bột không màu. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,33 (1H, s), 8,31 - 8,28 (1H, m), 8,00 (1H, dd), 7,58 - 7,53 (1H, m), 7,24 - 7,10 (4H, m), 7,06 (1H, d), 5,35 - 5,27 (2H, m), 4,62 (2H, dd), 4,32 (2H, dd), 4,11 - 3,95

(3H, m), 3,87 - 3,76 (2H, m), 3,58 - 3,48 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,05 (2H, d), 1,62 - 1,50 (2H, m). (1 proton có thể trao đổi được trong pic của nước). LC-MS : [M+H]+ = 536.

Ví dụ 476, 477 và 478: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-hydroxy-2-phenylpropan-2-yl)axetamit, 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2R)-1-hydroxy-2-phenylpropan-2-yl]axetamit, 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-2-phenylpropan-2-yl]axetamit



Thêm HATU (83 mg, 0,218 mmol) tiếp theo là trietylamin (83 µl, 0,596 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (80 mg, 0,199 mmol) và 2-amino-2-phenylpropan-1-ol (30,0 mg, 0,199 mmol) trong DMF (1 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nước (10 mL) vào và lọc kết tủa trắng thu được, tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, MeOH 0-5% trong etyl axetat), tiếp theo là HPLC điều chế (phương pháp axit) thu được hợp chất nêu tại đề mục (22 mg, 20,46%) ở dạng bột không màu. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,44 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,61 (1H, bs), 7,35 - 7,25 (4H, m), 7,21 - 7,15 (1H, m), 5,07 (1H, s), 4,56 (2H, s), 4,30 (2H, s), 3,99 - 3,81 (3H, m), 3,67 (1H, d), 3,54 - 3,46 (1H, m), 3,42 - 3,35 (2H, m), 1,84 (2H, dd), 1,60 (3H, s), 1,58 - 1,46 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 536. Các chất đồng phân đối ảnh được tách bằng HPLC điều chế tách các chất đồng phân quang học (Daicel IA 2cm x 25cm 5µm, 60% (các iso-hexan + TFA 0,2%) : EtOH 40%, thời gian chạy là 60 phút) thu được 2 phân đoạn:

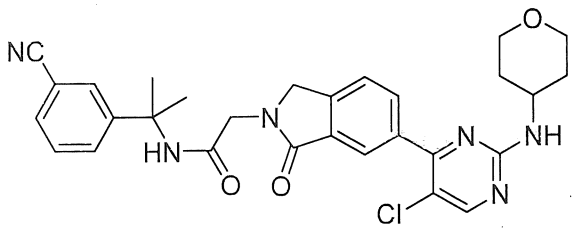
Phân đoạn 1 được tinh chế tiếp bằng sắc ký nhanh (SiO2, MeOH 0 – 5% trong DCM) thu được 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2R)-1-hydroxy-2-phenylpropan-2-yl]axetamit. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,45 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,96 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 7,36 – 7,25 (4H, m), 7,22 – 7,14 (1H, m), 5,03 (1H, t), 4,57 (2H, s), 4,31

(2H, s), 3,99 – 3,85 (3H, m), 3,67 (1H, dd), 3,50 (1H, dd), 3,41 – 3,34 (2H, m), 1,84 (2H, br. d), 1,60 (3H, s), 1,58 – 1,48 (2H, m) ppm. LC-MS : [M+H]+ = 536.

Phân đoạn 1 được tinh chế tiếp bằng sắc ký nhanh (SiO2, 20% (NH_3 1% trong MeOH) trong DCM) và sau đó tiếp bằng sắc ký nhanh (SiO2, MeOH 0 – 10% trong DCM) thu được pic sạch 2 (19 mg).

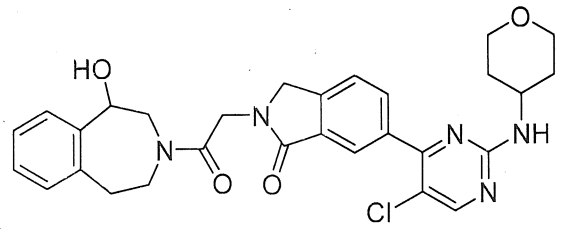
Pic 2: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-2-phenylpropan-2-yl]axetamit. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,45 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,96 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 7,36 – 7,25 (4H, m), 7,22 – 7,14 (1H, m), 5,03 (1H, t), 4,57 (2H, s), 4,31 (2H, s), 3,99 – 3,85 (3H, m), 3,67 (1H, dd), 3,50 (1H, dd), 3,41 – 3,34 (2H, m), 1,84 (2H, br. d), 1,60 (3H, s), 1,58 – 1,48 (2H, m) ppm. LC-MS : [M+H]+ = 536.

Ví dụ 479: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(3-xyanophenyl)propan-2-yl]axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 476. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,37 - 8,30 (2H, m), 8,03 (1H, dd), 7,62 - 7,54 (3H, m), 7,49 (1H, dt), 7,39 - 7,33 (1H, m), 6,88 (1H, bs), 5,20 (1H, d), 4,61 (2H, s), 4,23 (2H, s), 4,12 - 3,94 (3H, m), 3,54 (2H, td), 2,12 - 2,00 (2H, m), 1,65 (6H, s), 1,59 - 1,52 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 545.

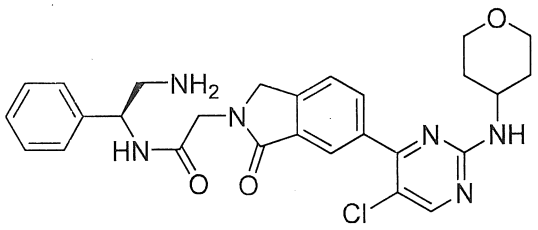
Ví dụ 480: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(1-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm trietylamin (67,5 µl, 0,484 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic

(ví dụ 1, 65 mg, 0,161 mmol), 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-ol (26,3 mg, 0,161 mmol) và HATU (67,5 mg, 0,177 mmol) trong DCM (3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (30 mL) và rửa bằng HCl 1M (30 ml), dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (30 mL), nước (30 mL) và nước muối (30 mL) và làm khô ($MgSO_4$). Thu lấy kết tủa tạo thành trong lớp nước trong bằng cách lọc, rửa bằng nước (5 ml x 2), và sau đó hòa tan trong MeOH 20%:DCM (50 ml). Làm khô dung dịch tạo thành ($MgSO_4$) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (38 mg, 42,5%) là chất rắn không màu. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,46 (1H, s), 8,06 - 8,01 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,48 - 7,33 (1H, m), 7,27 - 7,10 (3H, m), 5,78 - 5,71 (1H, m), 4,78 (1H, d), 4,68 (1H, s), 4,63 (1H, d), 4,59 - 4,46 (3H, m), 3,99 - 3,75 (5H, m), 3,61 (1H, d), 3,40 (2H, d), 3,11 (1H, dd), 2,73 (1H, dd), 1,85 (2H, d), 1,53 (2H, qd). LC-MS : [M+H]+ = 548. (lưu ý: NMR cho thấy một vài đồng phân hình học khác nhau).

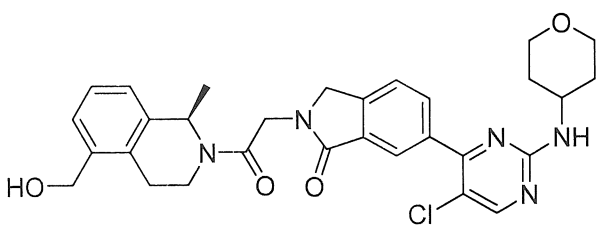
Ví dụ 481: N-[(1S)-2-amino-1-phenyletyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

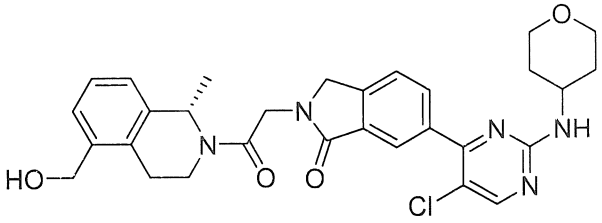


Thêm TFA (0,3 ml, 0,177 mmol) vào hỗn hợp gồm (S)-tert-butyl (2-(2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetamido)-2-phenyletyl)carbamat (chế phẩm 304, 0,11 g, 0,177 mmol) trong DCM (1 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Cô hỗn hợp này trong chân không và thêm $NaHCO_3$ và DCM vào. Tách các lớp này ra bằng cartridge tách pha và cô lớp hữu cơ trong chân không. Hòa tan phần cặn trong MeOH và nạp vào cột đã nhồi SCX. Rửa cột bằng MeOH và pha loãng sản phẩm bằng NH_3 1% trong MeOH. Cô hỗn hợp này trong chân không và hòa tan phần cặn trong DCM và lọc qua len sợi bông. Cô hỗn hợp này trong chân không và nghiền nhỏ phần cặn bằng Et_2O, sau đó cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,072 g, 76%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6, VT T=350K) δ: 8,41 (s, 1H), 8,32 (s (br. 1H), 8,07 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,34 (d, 4H), 7,31 - 7,20

(m, 2H), 4,88 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,02 - 3,83 (m, 3H), 3,41 (td, 3H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,58 (m, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 521.

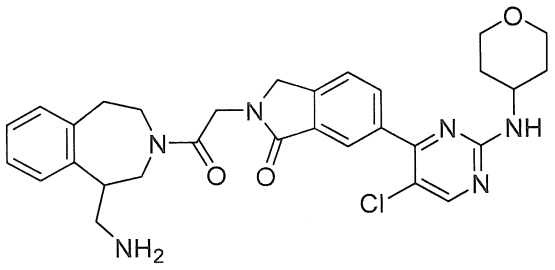
Ví dụ 482 và 483: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(1R)-5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on và 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(1S)-5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on





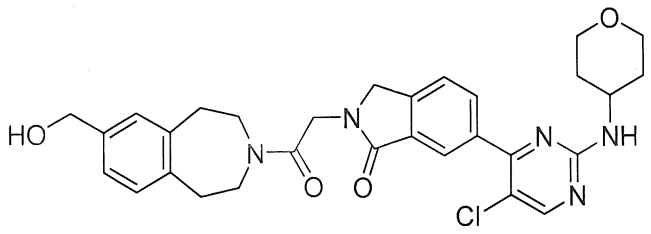
Các chất đồng phân đối ảnh của 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (ví dụ 192, 170mg) được tách bằng HPLC điều chế tách các chất đồng phân quang học (Gilson, Chiralpak IA, 2 cm x 25 cm, EtOH 40% trong Hexan (+TFA 0,2%):DCM 3:1) thu được 6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-(5-(hydroxymetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-oxoetyl)isoindolin-1-on (chất đồng phân 1, 20 mg, 7,3%) (nhiệt độ trong phòng, 24 phút) và 6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-(5-(hydroxymetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-oxoetyl)isoindolin-1-on (chất đồng phân 2, 20 mg, 7,3%) ở dạng các chất rắn không màu. Khi cô cạn dung dịch này, thu được các sản phẩm là hỗn hợp với khoảng 10% của các trifloaxetat ((2-(2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)metyl 2,2,2-trifloaxetat). Hòa tan các chất rắn không màu của mỗi chất đồng phân đối ảnh trong metanol (1,5 ml, 37,1 mmol), thêm K_2CO_3 (16,94 mg, 0,123 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và sau đó pha loãng bằng DCM (30 ml) và sau đó rửa bằng nước (10 mL). Làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được hai hợp chất nêu ở đề mục (17 mg, 6,1%) ở dạng các chất rắn không màu. LC-MS : [M+H]+ = 562.

Ví dụ 484: 2-{2-[1-(aminometyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl]-2-oxoetyl}-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Xử lý dung dịch được khuấy chứa 2-((3-(2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion (chế phẩm 310, 20 mg, 0,029 mmol) trong etanol (1 ml) với hydrazin hydrat (5,68 µl, 0,116 mmol) và gia nhiệt thể huyền phù màu trắng tạo thành dưới điều kiện hồi lưu trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0 đến 10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (8 mg, 0,014 mmol, hiệu suất 48,8%) là chất rắn không màu. 1H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,39 - 8,33 (1H, m), 8,26 - 8,19 (1H, m), 8,14 - 8,04 (1H, m), 7,73 - 7,66 (1H, m), 7,29 - 7,04 (4H, m), 4,72 - 4,45 (4H, m), 4,25 - 4,16 (1H, m), 4,10 - 3,85 (4H, m), 3,55 (2H, td), 3,23 - 3,12 (1H, m), 3,11 - 2,77 (3H, m), 2,07 - 1,97 (2H, m), 1,73 - 1,55 (2H, m) (Không quan sát thấy NH và NH2 có thể trao đổi, 4 tín hiệu proton bị chồng lấn với các pic của MeOD và/hoặc nước). LC-MS : [M+H]+ = 561.

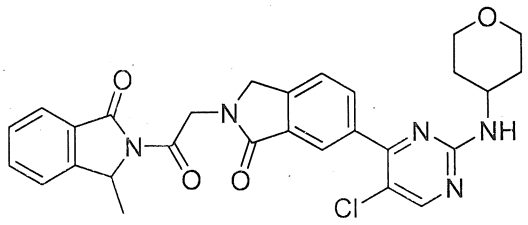
Ví dụ 485: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[7-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm TBAF 1M trong THF (81 µl, 0,081 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2-(2-(7-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-yl)-2-oxoetyl)-6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)isoindolin-1-on (chế phẩm 305, 46 mg, 0,067 mmol) trong THF (1 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua

đêm. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc (30 mL) và nước (15 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (15 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được sản phẩm thô (70 mg). Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, MeOH 0-10% trong EtOAc) thu được sản phẩm ở dạng thủy tinh, nghiền sản phẩm này với dietyl ete và làm khô thu được hợp chất nêu tại đề mục (10 mg, 25,9%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (s, 1H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,15-7,03 (m, 3H), 5,11 (t, 1H), 4,55 (s, 4H), 4,44 (d, 2H), 3,97-3,85 (m, 3H), 3,67-3,55 (m, 4H), 3,37 (t, 2H), 2,97-2,93 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 2H), 1,86-1,83 (br m, 2H), 1,52 (qd, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 562.

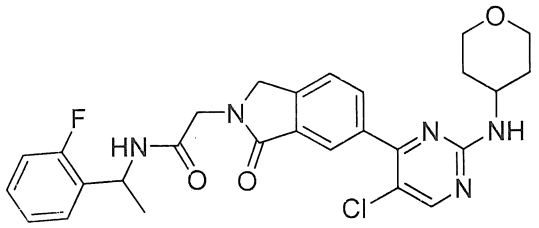
Ví dụ 486: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Nạp N-(1-(2-bromophenyl)etyl)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetamit (chế phẩm 311, 102 mg, 0,167 mmol), 3-oxobenzo[d]isothiazol-2(3H)-carbaldehyt 1,1-dioxit (52,9 mg, 0,251 mmol), natri cacbonat (17,70 mg, 0,167 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,125 mg, 5,01 µmol) và 1,4-bis(diphenylphosphino)butan (3,20 mg, 7,52 µmol) vào lọ nhỏ vi sóng. Đậy nặp lọ nhỏ này và tạo chân không và làm đầy lại bằng khí nitơ (3X). Thêm trietylsilan (34,7 µl, 0,217 mmol) vào DMF (0,8 mL) được khử khí (phun nitơ trong 10 phút) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80°C và khuấy trong môi trường khí nitơ qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (10 mL) và rửa bằng nước muối (10 mL). Chiết pha nước này bằng EtOAc (1 x 10 mL) và làm khô các dịch chiết hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được gôm màu vàng (120 mg). Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 0-100% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (16 mg, 17,83%) ở dạng thủy tinh không màu. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,45 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,60 (s (br), 1H),

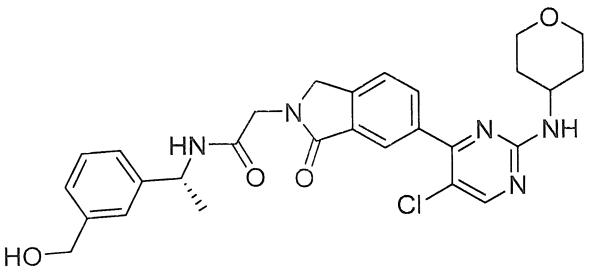
5,24 (q, 1H), 5,06 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,00 – 3,81 (m, 3H), 3,43 – 3,33 (m, 2H), 1,91 – 1,80 (m, 2H), 1,57 (d, 3H), 1,55 – 1,47 (m, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 532.

Ví dụ 487: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2-flophenyl)etyl]axetamit



Xử lý dung dịch chứa axit 1-(2-flophenyl)etanamin (5,5 mg, 0,040 mmol), 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 15 mg, 0,037 mmol) và bazơ Hunig (0,020 ml, 0,112 mmol) trong DMF (0,2 ml) với dung dịch chứa HATU (14,5 mg, 0,038 mmol) trong DMF (0,2 ml) và lắc cho đến khi đồng nhất. Để yên hỗn hợp này 1 giờ, sau đó pha loãng bằng metanol (40 µL), lọc và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên thiết bị Waters XSelect CSH C18 OBD, 130Å, 5 µm, cột 19 mm X 50 mm, sử dụng gradien axetonitril 5 đến 95% trong nước với axit fomic 0,1% cả hai với tốc độ dòng 28 ml/phút làm chất rửa giải. Làm bay hơi chất rửa giải thu được thủy tinh không màu (17,3 mg). Tinh chế tiếp sản phẩm này bằng HPLC điều chế pha ngược trên thiết bị Waters XBridge BEH C18 OBD, 130Å, 5 µm, cột 19 mm X 50 mm, sử dụng gradien axetonitril 5 đến 95% trong dung dịch amoni bicacbonat 10 mM trong nước ở tốc độ dòng 28 ml/phút làm chất rửa giải. Gom các phân đoạn sạch lại và làm bay hơi thu được hợp chất nêu tại đề mục (11,3 mg, 55,0%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,70 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,47 - 7,38 (1H, m), 7,34 - 7,25 (1H, m), 7,24 - 7,08 (2H, m), 5,17 (1H, p), 4,58 (2H, s), 4,26 (2H, s), 3,98 - 3,81 (3H, m), 3,47 - 3,35 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,62 - 1,44 (2H, m), 1,38 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 524.

Ví dụ 488: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-(hydroxymetyl)phenyl]etyl]axetamit

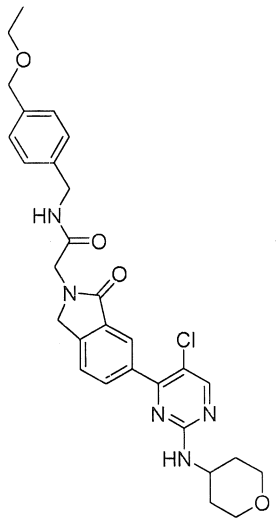


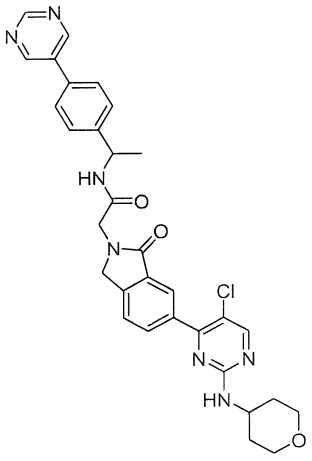
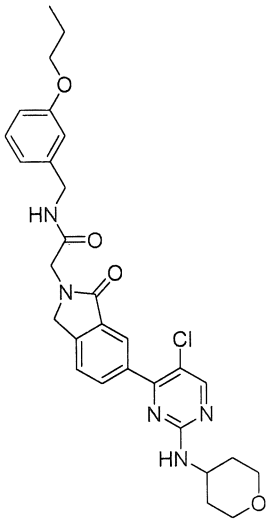
Thêm natri borohydrit (0,808 mg, 0,021 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá được khuấy chứa (R)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-(1-(3-formylphenyl)etyl)axetamit (chế phẩm 307, 10 mg, 0,018 mmol) trong THF/MeOH 1:1 (1 mL) trong môi trường khí nitơ. Để hỗn hợp này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Thêm một phần natri borohydrit bổ sung (0,808 mg, 0,021 mmol) vào và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng NH_4Cl (trong nước) (10 mL) và chiết bằng DCM (3 x 10 mL). Gộp các dịch chiết hữu cơ lại và rửa bằng nước muối (1 x 30 mL) và sau đó làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 4 g, MeOH 0-5% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (7 mg, 71,9%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,61 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,32 - 7,24 (2H, m), 7,21 - 7,15 (2H, m), 5,19 (1H, t), 4,94 (1H, dq), 4,58 (2H, s), 4,49 (2H, d), 4,24 (2H, d), 3,98 - 3,81 (3H, m), 3,42 - 3,35 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,58-1,46 (2H, m), 1,37 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 536.

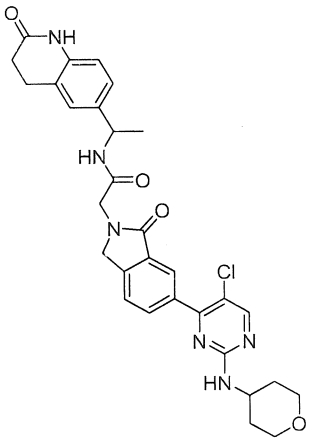
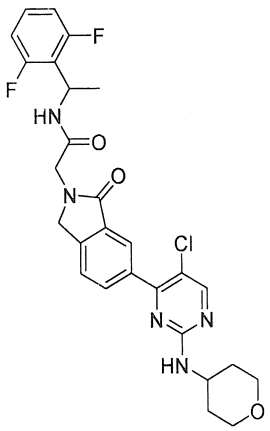
Ví dụ 489-537:

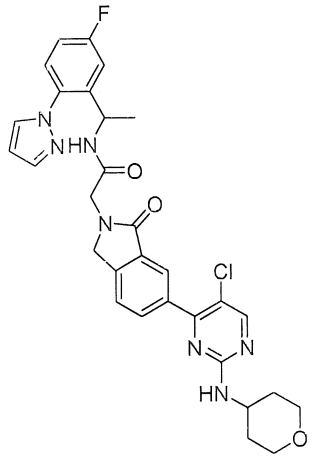
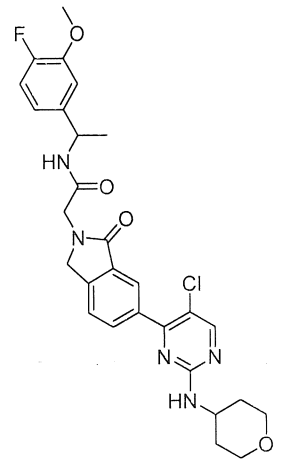
Xử lý các dung dịch chứa amin thông dụng (0,039 mmol), axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 15 mg, 0,037 mmol) và DIPEA (0,026 ml, 0,149 mmol) trong DMF (0,2 ml) với các dung dịch của HATU (15,5 mg, 0,041 mmol) trong DMF (0,2 ml) và lắc cho đến khi đồng nhất. Để hỗn hợp qua đêm và tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo trên thiết bị Waters XBridge BEH C18 OBD, 130Å, 5 µm, cột 19 mm X 50 mm, sử dụng gradien hoặc 20 đến 50% (các điều kiện A), 35 đến 65% (các điều kiện B) hoặc 50 đến 80% (các điều kiện C) axetonitril trong dung dịch amoni bicacbonat 10 mM trong nước ở tốc độ dòng 28 ml/phút làm chất rửa giải. Làm bay hơi các phân đoạn sạch trong thiết bị

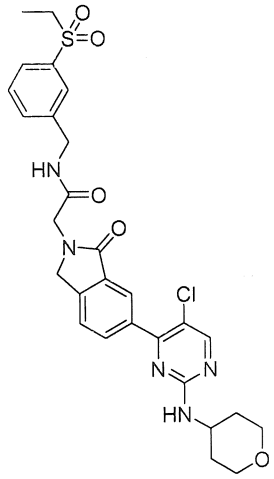
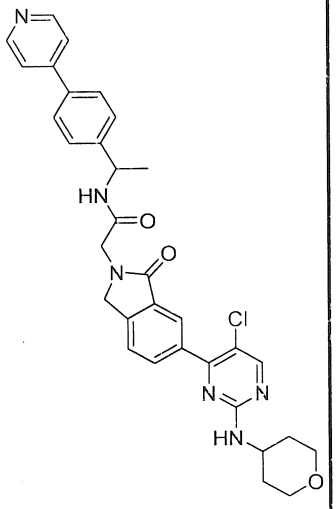
Genevac. Các phần cặn rắn được sử dụng trực tiếp, nếu không thì được xử lý như được chỉ ra trong bảng dưới đây.

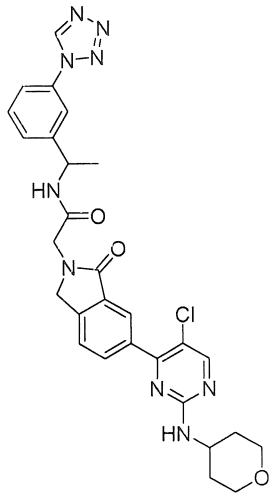
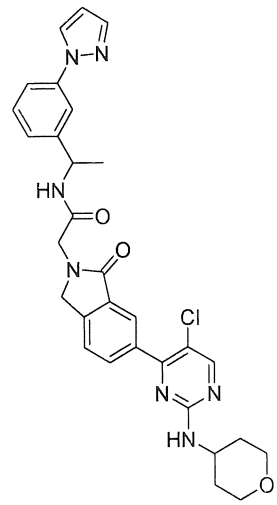
Ví dụ	Cấu trúc	Các điều kiện điều chế	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
489		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[4-(etoxymetyl)phenyl]metyl}axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,64 (t, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,61 (s (br), 1H), 7,27 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,98 – 3,81 (m, 3H), 3,45 (q, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 1,89 – 1,78 (m, 2H), 1,58 – 1,44 (m, 2H), 1,13 (t, 3H).	550

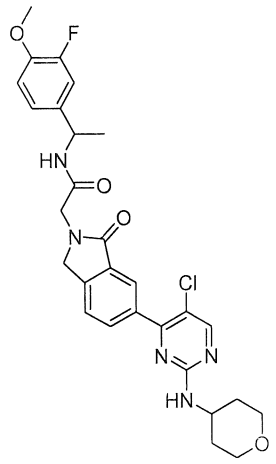
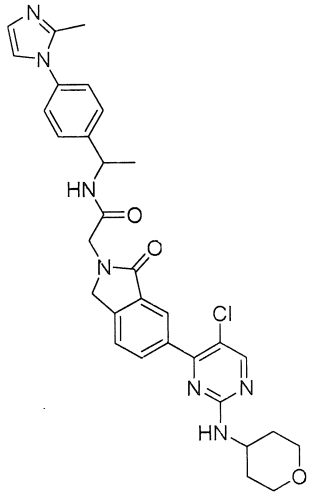
490		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(pyrimidin-5-yl)phenyl]etyl}axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 9,18 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,69 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (s (br), 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 5,01 (qd, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,01 – 3,77 (m, 3H), 3,44 – 3,35 (m, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,57 – 1,45 (m, 2H), 1,42 (d, 3H)	584
491		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(3-propoxyphenyl)metyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,61 (t, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,86 – 6,76 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 4,27(d, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,91 (t, 2H), 3,93 – 3,80 (m, 3H), 3,38 (d, 2H), 1,90 – 1,77 (m, 2H), 1,78 – 1,64 (m, 2H), 1,60 – 1,45 (m, 2H), 0,97 (t,	550

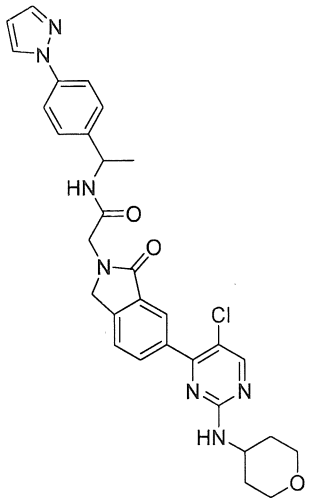
				3H)	
492		A	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 10,03 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,93 – 4,82 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,99 – 3,81 (m, 3H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 2,89 – 2,80 (m, 2H), 2,43 (dd, 2H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,60 – 1,45 (m, 2H), 1,35 (d, 3H)	575
493		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,6-diflophenyl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,73 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,38 – 7,28 (m, 1H), 7,10 – 7,00 (m, 2H), 5,23 (qd, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,25 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,00 – 3,76 (m, 3H), 3,46 – 3,34 (m, 2H), 1,90 – 1,77 (m,	542

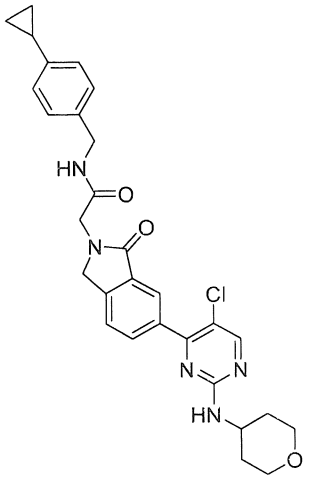
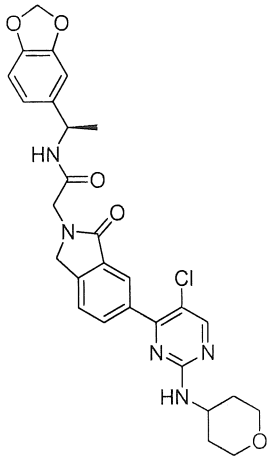
				2H), 1,57 – 1,48 (m, 2H), 1,47 (d, 3H)	
494		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[5-flo-2-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,68 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,61 (s (br), 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,88 (qd, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 4,00 – 3,77 (m, 3H), 3,48 – 3,34 (m, 2H), 1,95 – 1,75 (m, 2H), 1,63 – 1,40 (m, 2H), 1,25 (d, 3H)	590
495		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,59 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (s (br), 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,88 (ddd, 1H), 4,94 (qd, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,25 (s, 2H),	554

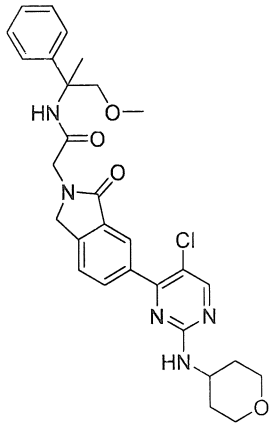
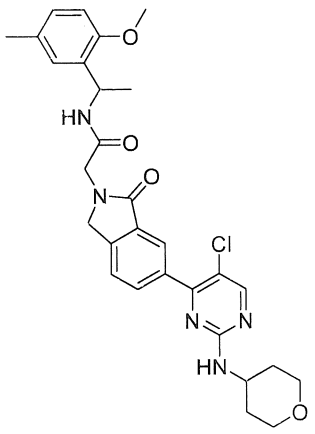
				3,96 – 3,85 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,44 – 3,35 (m, 2H), 1,91 – 1,76 (m, 2H), 1,59 – 1,44 (m, 2H), 1,37 (d, 3H)	
496		A	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[3-(etansulfonyl)phenyl]metyl}axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,77 (t, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,82 – 7,70 (m, 3H), 7,68 – 7,55 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,86 (d, 3H), 3,44 – 3,35 (m, 2H), 3,29 (q, 2H), 1,92 – 1,77 (m, 2H), 1,61 – 1,46 (m, 2H), 1,10 (t, 3H)	584
497		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(pyridin-4-yl)phenyl]etyl}axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,68 (d, 1H), 8,65 – 8,59 (m, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 5,01 (qd, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,01 – 3,79 (m, 3H),	583

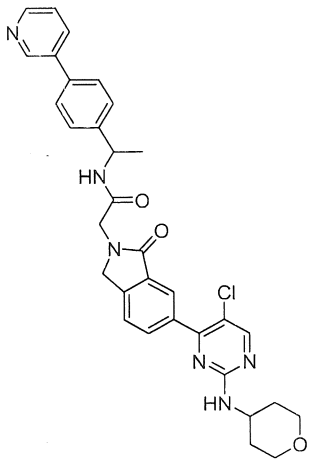
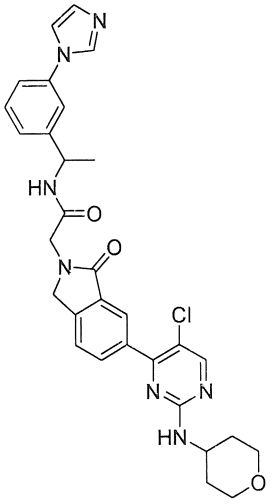
				3,42 – 3,34 (m, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 2H), 1,58 – 1,45 (m, 2H), 1,42 (d, 3H)	
498		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 10,12 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,90 – 7,84 (m, 1H), 7,78 (ddd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (dd, 2H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 5,06 (qd, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,00 – 3,79 (m, 3H), 3,37 (d, 2H), 1,90 – 1,77 (m, 2H), 1,58 – 1,47 (m, 2H), 1,45 (d, 3H)	574
499		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[3-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,70 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,84 – 7,78 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,70 (ddd, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 1H), 6,55	572

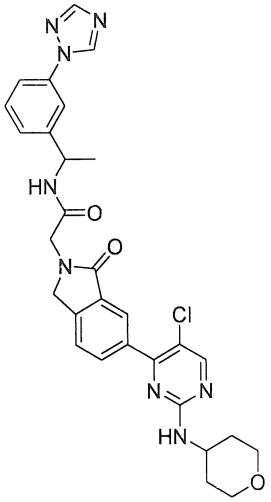
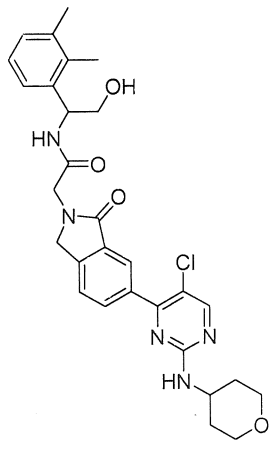
				(dd, 1H), 5,02 (qd, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,98 – 3,78 (m, 3H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,59 – 1,46 (m, 2H), 1,43 (d, 3H)	
500		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3-flo-4-metoxyphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,55 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (s (br), 1H), 7,19 – 7,04 (m, 3H), 4,90 (qd, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,98 – 3,83 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,43 – 3,33 (m, 2H), 1,92 – 1,77 (m, 2H), 1,61 – 1,44 (m, 2H), 1,35 (d, 3H)	554
501		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]etyl}axet	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,69 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (s (br), 1H), 7,48 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,03 (qd, 1H),	586

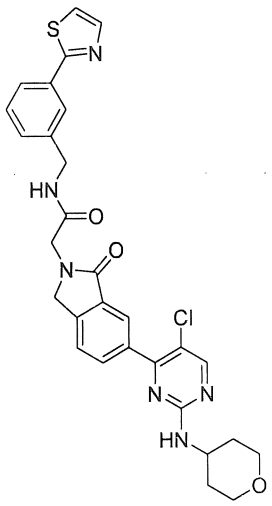
			amit	4,60 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,97 – 3,78 (m, 3H), 3,42 – 3,36 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,90 – 1,77 (m, 2H), 1,59 – 1,46 (m, 2H), 1,42 (d, 3H)	
502		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,65 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,75 – 7,70 (m, 2H), 7,61 (s (br), 1H), 7,44 (d, 2H), 6,53 (dd, 1H), 5,00 (qd, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,29 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,98 – 3,78 (m, 3H), 3,43 – 3,35 (m, 2H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,59 – 1,44 (m, 2H), 1,41 (d, 3H)	572

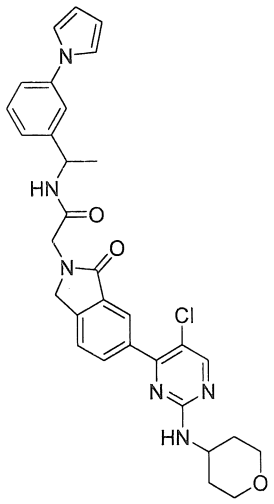
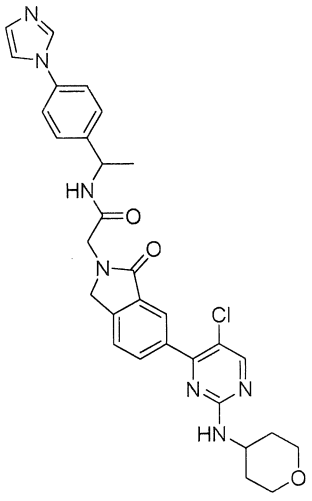
503		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(4-xyclopropylphenyl)metyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,58 (t, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,14 (d, 2H), 7,04 – 6,98 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,29 – 4,16 (m, 4H), 3,98 – 3,81 (m, 3H), 3,44 – 3,35 (m, 2H), 1,94 – 1,77 (m, 3H), 1,61 – 1,44 (m, 2H), 0,95 – 0,85 (m, 2H), 0,68 – 0,57 (m, 2H)	532
504		B	N-[(1R)-1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,52 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 6,91 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,88 (qd, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,25 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,99 – 3,79 (m, 3H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 1,91 – 1,77 (m, 2H), 1,59 – 1,44 (m, 2H), 1,34 (d, 3H)	550

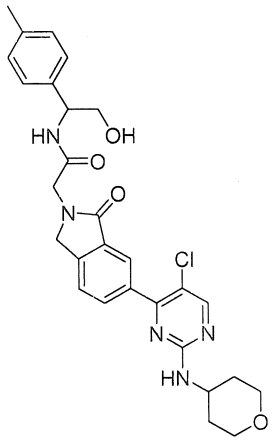
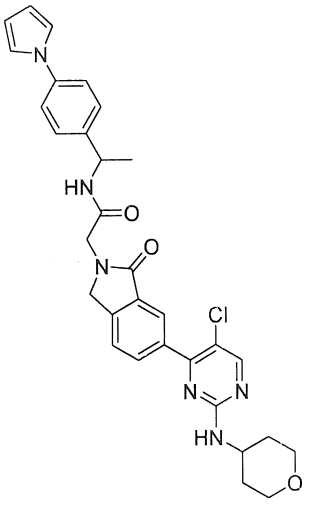
505		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-metoxy-2-phenylpropan-2-yl)axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,43 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (s (br), 1H), 7,37 – 7,24 (m, 4H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,95 – 3,82 (m, 3H), 3,60 (d, 1H), 3,51 (d, 1H), 3,42 – 3,36 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,88 – 1,79 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,59 – 1,44 (m, 2H)	550
506		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2-metoxy-5-metylphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,48 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,61 (s (br), 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,19 (qd, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,98 – 3,79 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,44 – 3,35 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,92 – 1,77 (m,	550

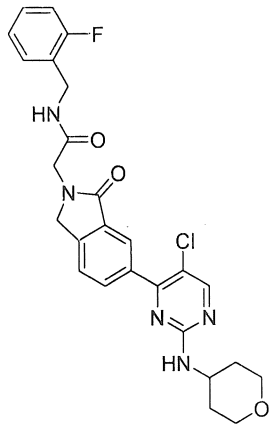
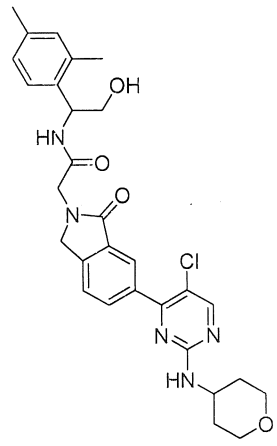
				2H), 1,61 -- 1,44 (m, 2H), 1,28 (d, 3H)	
507		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(pyridin-3-yl)phenyl]etyl}axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,89 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,07 (ddd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,62 (s (br), 1H), 7,52 – 7,43 (m, 3H), 5,02 (qd, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,98 – 3,81 (m, 3H), 3,42 – 3,37 (m, 2H), 1,90 – 1,79 (m, 2H), 1,60 – 1,47 (m, 2H), 1,43 (d, 3H)	583
508		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[3-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit	1H NMR (DMSO) δ: 8,67 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,61 – 7,59 (m, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 5,03 (qd, 1H), 4,61 (s, 2H),	572

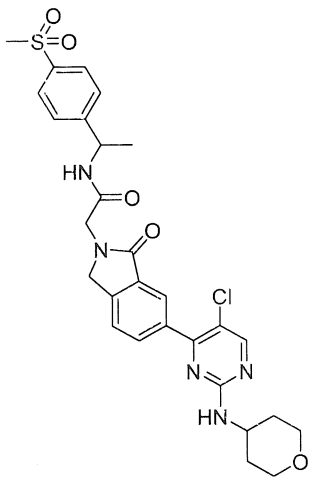
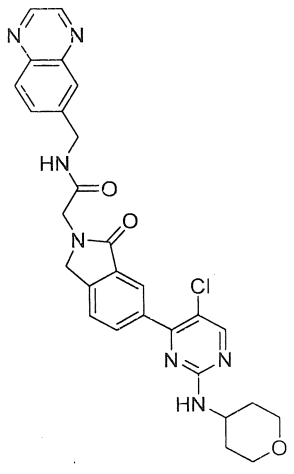
				4,31 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,01 – 3,81 (m, 3H), 3,33-3,45 (m, 2H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,60 – 1,47 (m, 2H), 1,43 (d, 3H)	
509		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 9,32 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,83 (td, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,62 (s (br), 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 1H), 5,05 (qd, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,96 – 3,82 (m, 3H), 3,38 (d, 2H), 1,88 – 1,80 (m, 2H), 1,60 – 1,45 (m, 2H), 1,44 (d, 3H)	573
510		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,3-dimetylphenyl)-2-	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,59 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,24 – 7,15 (m, 1H), 7,11 – 6,99 (m, 2H), 5,23 – 5,10	550

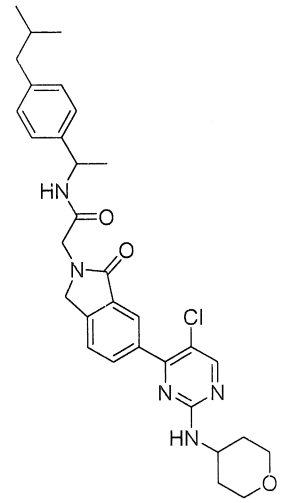
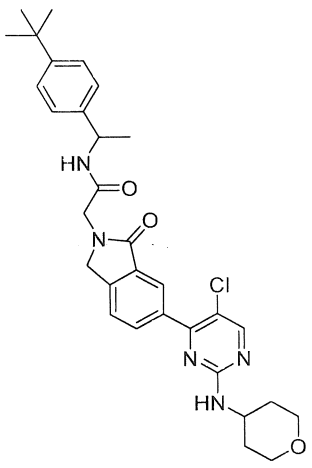
			hydroxyetyl]axetamit	(m, 1H), 4,94 (t, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 3,98 – 3,80 (m, 3H), 3,56 – 3,44 (m, 2H), 3,42 – 3,36 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,91 – 1,77 (m, 2H), 1,60 – 1,43 (m, 2H)	
511		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[3-(1,3-thiazol-2-yl)phenyl]metyl}axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,75 (t, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,89 – 7,86 (m, 1H), 7,86 – 7,81 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,39 (d, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,98 – 3,78 (m, 3H), 3,43 – 3,34 (m, 2H), 1,90 – 1,77 (m, 2H), 1,60 – 1,44 (m, 2H)	575

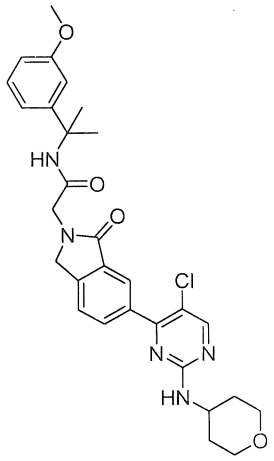
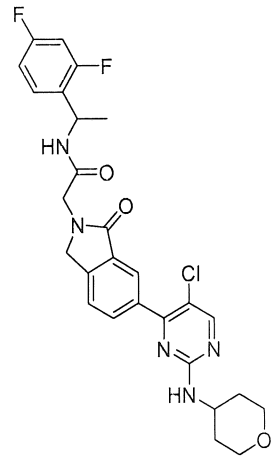
512		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[3-(1H-pyrol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,65 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,61 (s (br), 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,38 – 7,36 (m, 2H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 6,27 (dd, 2H), 5,02 (qd, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,99 – 3,74 (m, 3H), 3,43 – 3,35 (m, 2H), 1,94 – 1,73 (m, 2H), 1,60 – 1,44 (m, 2H), 1,42 (d, 3H)	571
513		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,66 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,67 – 7,57 (m, 3H), 7,46 (d, 2H), 7,10 (dd, 1H), 5,00 (qd, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,00 – 3,79 (m, 3H), 3,42 – 3,35 (m, 2H), 1,90 – 1,78 (m, 2H),	572

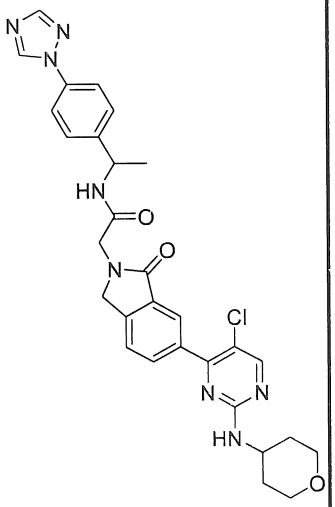
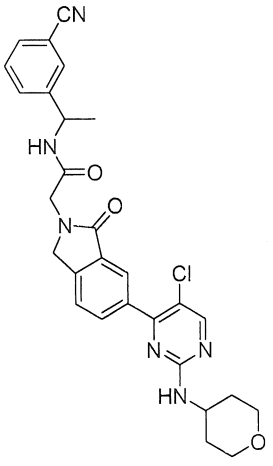
				1,60 – 1,45 (m, 2H), 1,41 (d, 3H),	
514		A	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(4-metylphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,51 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,20 (2H, d), 7,12 (2H, d), 4,89 (1H, t), 4,83 (1H, q), 4,58 (2H, s), 4,29 (2H, dd), 3,99 – 3,80 (3H, m), 3,54 (2H, t), 3,38 (2H, d), 2,27 (3H, s), 1,84 (2H, d), 1,59 – 1,43 (2H, m)	536
515		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(1H-pyrol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,63 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,55 – 7,49 (2H, m), 7,42 – 7,36 (2H, m), 7,33 (2H, t), 6,25 (2H, t), 4,98 (1H, p), 4,59 (2H, s), 4,26 (2H, dd), 3,99 – 3,79 (3H, m), 3,42 – 3,35 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,59	571

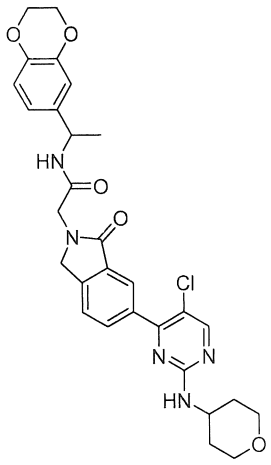
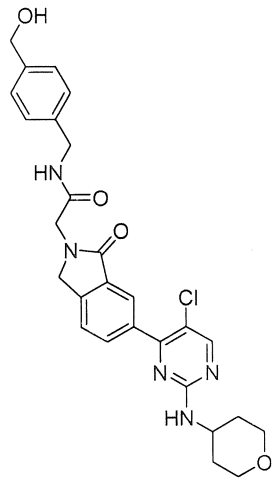
				– 1,45 (2H, m), 1,40 (3H, d)	
516		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2-flophenyl)metyl]axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,65 (1H, t), 8,44 (1H, s), 8,04 – 8,01 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,39 – 7,28 (2H, m), 7,22 – 7,13 (2H, m), 4,61 (2H, s), 4,34 (2H, d), 4,27 (2H, s), 3,99 – 3,79 (3H, m), 3,43 – 3,36 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,60 – 1,45 (2H, m)	510
517		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,4-dimetylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,55 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,04 – 7,99 (1H, m), 7,96 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,19 (1H, d), 6,97 (1H, d), 6,94 (1H, s), 5,03 (1H, q), 4,92 (1H, t), 4,56 (2H, s), 4,26 (2H, q), 3,97 – 3,78 (3H, m), 3,48 (2H, t), 3,42 – 3,34 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,22 (3H, s), 1,84	550

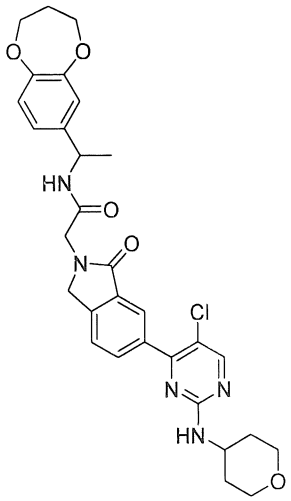
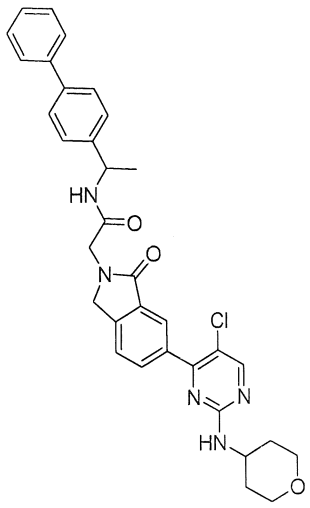
				(2H, d), 1,59 – 1,43 (2H, m)	
518		A	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(4-metansulfonylphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,75 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,04 – 8,00 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,92 – 7,86 (2H, m), 7,73 (1H, d), 7,66 – 7,55 (3H, m), 5,02 (1H, p), 4,58 (2H, s), 4,27 (2H, s), 3,99 – 3,78 (3H, m), 3,44 – 3,35 (2H, m), 3,20 (3H, s), 1,84 (2H, d), 1,60 – 1,44 (2H, m), 1,40 (3H, d)	584
519		A	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(quinoxalin-6-yl)metyl]axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,96 – 8,89 (2H, m), 8,86 (1H, t), 8,44 (1H, s), 8,10 – 8,02 (2H, m), 8,00 – 7,94 (2H, m), 7,82 – 7,72 (2H, m), 7,62 (1H, s), 4,64 (2H, s), 4,58 (2H, d), 4,33 (2H, s), 3,99 – 3,80 (3H, m), 3,41 – 3,35 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,59 – 1,43	544

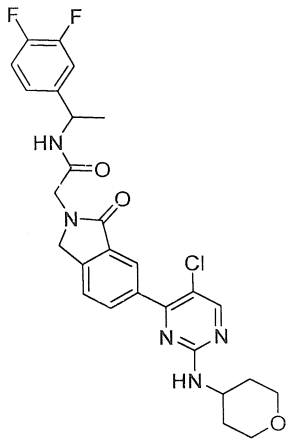
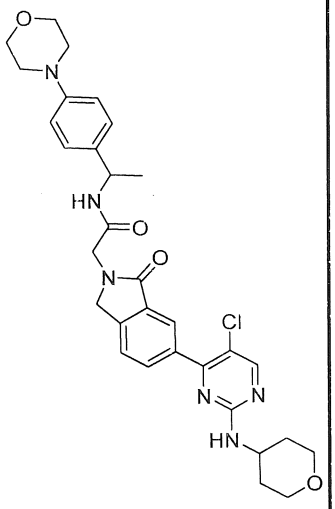
				(2H, m)	
520		C	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(2-metylpropyl)phenyl]etyl}axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,56 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,23 (2H, d), 7,11 (2H, d), 4,94 (1H, p), 4,59 (2H, s), 4,29 – 4,17 (2H, m), 3,99 – 3,79 (3H, m), 3,43 – 3,35 (2H, m), 2,41 (2H, d), 1,91 – 1,72 (3H, m), 1,59 – 1,43 (2H, m), 1,37 (3H, d), 0,85 (6H, dd)	562
521		B	N-[1-(4-tert-butylphenyl)etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,56 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,34 (2H, d), 7,24 (2H, d), 4,92 (1H, p), 4,59 (2H, s), 4,23 (2H, s), 3,98 – 3,80 (3H, m), 3,42 – 3,35 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,59 – 1,44 (2H, m), 1,36 (3H, d), 1,26 (9H, s)	562

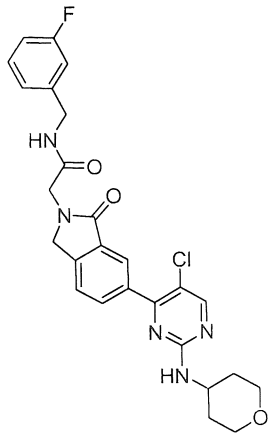
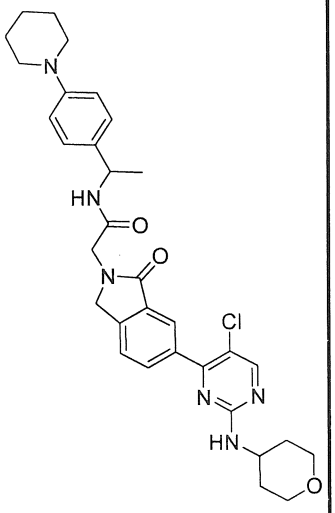
522		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(3-metoxyphenyl)propan-2-yl]axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,44 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,00 (1H, dd), 7,95 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,20 (1H, t), 6,92 (1H, ddd), 6,87 (1H, t), 6,74 (1H, ddd), 4,56 (2H, s), 4,25 (2H, s), 3,98 – 3,80 (3H, m), 3,73 (3H, s), 3,42 – 3,34 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,58 – 1,45 (8H, m)	550
523		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,4-diflophenyl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,70 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,04 – 7,99 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,49 – 7,40 (1H, m), 7,24 – 7,16 (1H, m), 7,14 – 7,05 (1H, m), 5,13 (1H, p), 4,57 (2H, s), 4,25 (2H, s), 3,99 – 3,80 (3H, m), 3,44 – 3,35 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,63 – 1,44 (2H, m), 1,37 (3H, d)	542

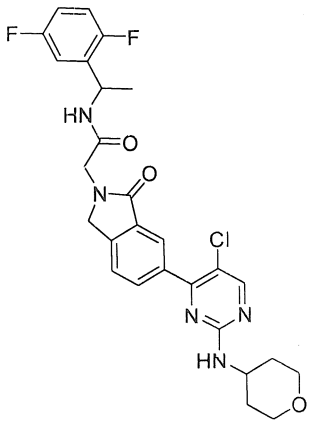
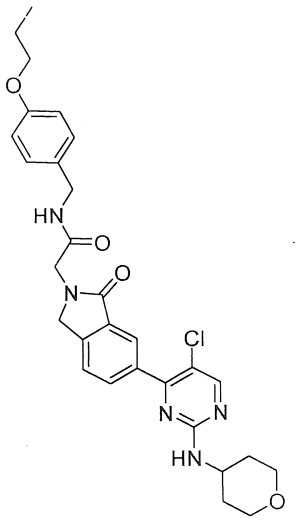
524		A	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9,26 (1H, s), 8,68 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,05 – 8,00 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,85 – 7,78 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,54 – 7,48 (2H, m), 5,01 (1H, p), 4,59 (2H, s), 4,27 (2H, s), 3,99 – 3,80 (3H, m), 3,43 – 3,34 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,58 – 1,44 (2H, m), 1,41 (3H, d)	573
525		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3-xyanophenyl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,68 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,04 – 8,00 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,79 (1H, d), 7,76 – 7,65 (3H, m), 7,62 (1H, s), 7,55 (1H, t), 4,99 (1H, p), 4,58 (2H, s), 4,27 (2H, s), 4,00 – 3,79 (3H, m), 3,43 – 3,34 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,59 – 1,43 (2H, m), 1,39 (3H, d)	531

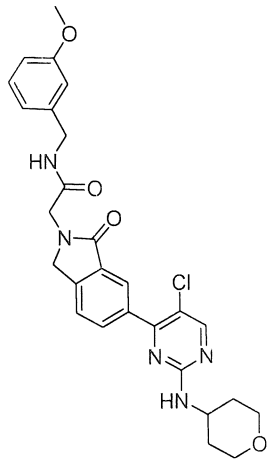
526		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,56 – 8,40 (2H, m), 8,02 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,61 (1H, s), 6,86 – 6,73 (3H, m), 4,84 (1H, p), 4,58 (2H, s), 4,29 – 4,14 (6H, m), 4,00 – 3,79 (3H, m), 3,43 – 3,33 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,61 – 1,44 (2H, m), 1,32 (3H, d)	564
528		A	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[4-(hydroxymetyl)phenyl]metyl}axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,62 (1H, t), 8,44 (1H, s), 8,04 – 8,00 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,29 – 7,18 (4H, m), 5,15 (1H, t), 4,61 (2H, s), 4,46 (2H, d), 4,33 – 4,22 (4H, m), 3,89 (3H, dd), 3,40 – 3,36 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,60 – 1,42 (2H, m)	522

529		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,53 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, s), 6,97 – 6,84 (3H, m), 4,87 (1H, p), 4,58 (2H, s), 4,23 (2H, s), 4,16 – 4,03 (4H, m), 4,00 – 3,80 (3H, m), 3,38 (2H, d), 2,16 – 2,04 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,52 (2H, qd), 1,33 (3H, d)	578
530		B	N-(1-{[1,1'-biphenyl]-4-yl}etyl)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,66 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,69 – 7,56 (5H, m), 7,52 – 7,39 (4H, m), 7,39 – 7,31 (1H, m), 5,00 (1H, p), 4,60 (2H, s), 4,27 (2H, d), 4,00 – 3,78 (3H, m), 3,43 – 3,34 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,52 (2H, qd), 1,42 (3H, d)	582

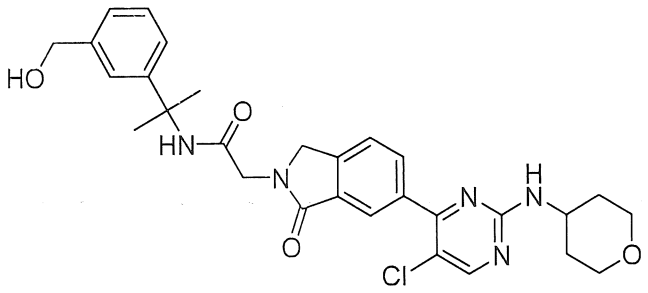
531		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3,4-diflophenyl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,62 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,44 – 7,34 (2H, m), 7,15-7,21 (1H, m), 4,95 (1H, p), 4,58 (2H, s), 4,25 (2H, s), 4,02 – 3,79 (3H, m), 3,44 – 3,33 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,52 (2H, qd), 1,36 (3H, d)	542
532		A	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]etyl}axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,49 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,79 – 7,69 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,25 – 7,13 (2H, m), 6,96 – 6,85 (2H, m), 4,88 (1H, p), 4,58 (2H, s), 4,22 (2H, d), 4,00 – 3,80 (3H, m), 3,80 – 3,67 (4H, m), 3,48 – 3,34 (2H, m), 3,14 – 2,98 (4H, m), 1,84 (2H, d), 1,59 – 1,45 (2H, m), 1,34 (3H, d)	591

533		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(3-flophenyl)metyl]axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,68 (1H, t), 8,44 (1H, s), 8,06 – 8,01 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,41 – 7,33 (1H, m), 7,14 – 7,03 (3H, m), 4,61 (2H, s), 4,32 (2H, d), 4,28 (2H, s), 3,98 – 3,78 (3H, m), 3,43 – 3,35 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,58 – 1,45 (2H, m)	510
534		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(piperidin-1-yl)phenyl]etyl}axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,50 – 8,42 (2H, m), 8,03 – 8,00 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,15 (2H, d), 6,87 (2H, d), 4,87 (1H, p), 4,58 (2H, s), 4,29 – 4,15 (2H, m), 3,99 – 3,79 (3H, m), 3,43 – 3,34 (4H, m), 3,14 – 3,01 (3H, m), 1,84 (2H, d), 1,65 – 1,43 (7H, m), 1,34 (3H, d)	589

535		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,5-diflophenyl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,69 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,05 – 8,00 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,28 – 7,18 (2H, m), 7,18 – 7,07 (1H, m), 5,14 (1H, p), 4,58 (2H, s), 4,27 (2H, s), 4,00 – 3,77 (3H, m), 3,43 – 3,35 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,62 – 1,42 (2H, m), 1,37 (3H, d)	542
536		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(4-propoxyphenyl)metyl]axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,57 (1H, t), 8,44 (1H, s), 8,05 – 8,00 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,20 – 7,14 (2H, m), 6,90 – 6,83 (2H, m), 4,60 (2H, s), 4,27 – 4,18 (4H, m), 3,99 – 3,80 (5H, m), 3,38 (2H, d), 1,84 (2H, d), 1,77 – 1,63 (2H, m), 1,60 – 1,45 (2H, m), 0,96 (3H, t)	550

537		B	2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(3-metoxyphenyl)metyl]axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,63 (1H, t), 8,45 (1H, s), 8,05 – 8,00 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,24 (1H, t), 6,87 – 6,77 (3H, m), 4,61 (2H, s), 4,32 – 4,22 (4H, m), 3,97 – 3,81 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,44 – 3,34 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,52 (2H, qd)	522

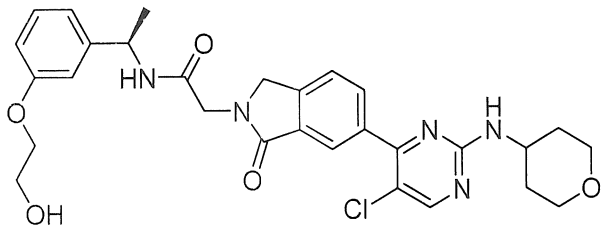
Ví dụ 538: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{2-[3-(hydroxymetyl)phenyl]propan-2-yl}axetamit



Thêm trietylamin (208 µl, 1,489 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 150 mg, 0,372 mmol), (3-(2-aminopropan-2-yl)phenyl)metanol, HCl (83 mg, 0,410 mmol) và HATU (156 mg, 0,410 mmol) trong DMF (5 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Thêm nước (15 mL) vào, và lọc kết tủa tạo thành, rửa bằng nước (15 mL). Tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp axit) thu được hợp chất nêu tại đề mục (60 mg, 29,0%) ở dạng bột không màu. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,44 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,95 (1H, dd), 7,71 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,31 (1H, d), 7,26 - 7,18 (2H, m),

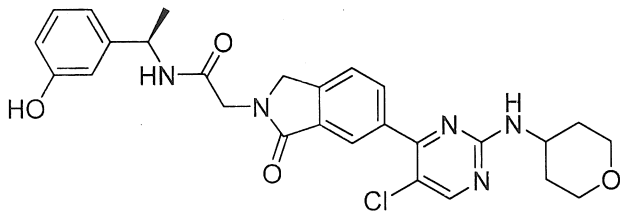
7,12 (1H, dt), 5,16 (1H, s), 4,55 (2H, s), 4,48 (2H, s), 4,25 (2H, s), 3,97 - 3,80 (3H, m), 3,39 - 3,35 (2H, m), 1,87 - 1,79 (2H, m), 1,57 (6H, s), 1,56 - 1,45 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 550.

Ví dụ 539: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-(2-hydroxyetoxy)phenyl]etyl]axetamit



Thêm trietylamin (277 µl, 1,986 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 200 mg, 0,496 mmol), (R)-2-(3-(1-aminoetyl)phenoxy)etanol, HCl (99 mg, 0,455 mmol) và HATU (208 mg, 0,546 mmol) trong DMF (2 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Thêm nước (15 mL) vào, và lọc kết tủa tạo thành, rửa bằng nước (15 mL). Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, MeOH 0-5% trong iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (98 mg, 33,5%) ở dạng bột không màu. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,58 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, bs), 7,22 (1H, dd), 6,91 - 6,86 (2H, m), 6,80 (1H, ddd), 4,97 - 4,89 (1H, m), 4,86 (1H, t), 4,59 (2H, s), 4,25 (2H, d), 3,97 (2H, t), 3,94 - 3,81 (3H, m), 3,71 (2H, q), 3,38 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,36 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 566.

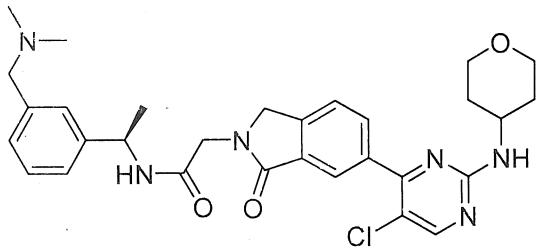
Ví dụ 540: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-hydroxyphenyl)etyl]axetamit



Thêm trietylamin (277 µl, 1,986 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1,

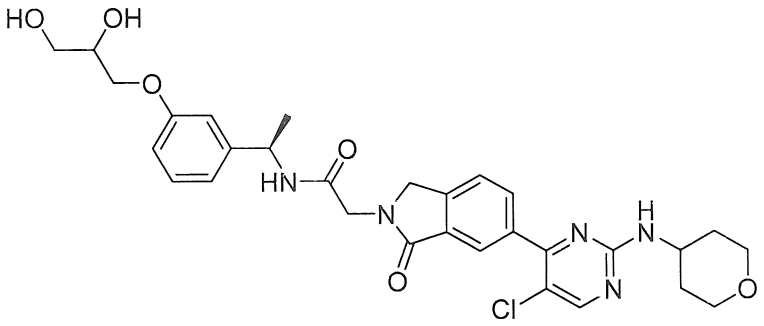
200 mg, 0,496 mmol), (R)-3-(1-aminoetyl)phenol (79 mg, 0,546 mmol) và HATU (208 mg, 0,546 mmol) trong DMF (2 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Thêm nước (15 mL) vào, và lọc kết tủa tạo thành, rửa bằng nước (15 mL), làm khô, thu được hợp chất nêu tại đề mục (211 mg, 80%) ở dạng bột không màu. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9,37 (1H, s), 8,57 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, bs), 7,10 (1H, dd), 6,76 - 6,70 (2H, m), 6,62 (1H, ddd), 4,90 - 4,81 (1H, m), 4,58 (2H, s), 4,23 (2H, d), 3,99 - 3,78 (3H, m), 3,42 - 3,35 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,34 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 522.

Ví dụ 541: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{3-[(dimetylamino)metyl]phenyl}etyl]axetamit



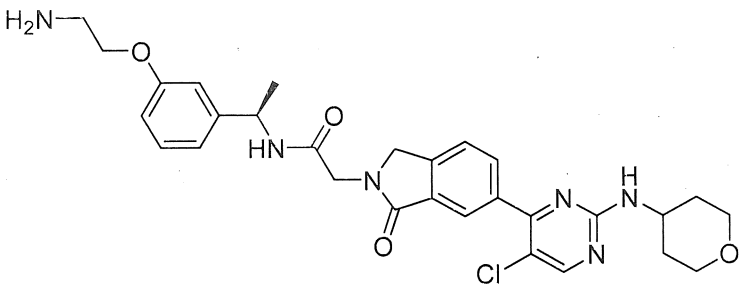
Nạp (R)-N-(1-(3-bromophenyl)etyl)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetamit (chế phẩm 306, 50 mg, 0,081 mmol), kali ((dimetylamino)metyl)trifloborat (20,10 mg, 0,122 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,912 mg, 4,06 µmol), XPhos và Cs_2CO_3 (79 mg, 0,244 mmol) vào ống vi sóng. Tạo chân không ống này và nạp đầy lại bằng khí nitơ (3x). Thêm 1,4-dioxan (0,8 mL, 9,35 mmol) và nước (0,2 mL, 11,10 mmol) và gia nhiệt phản ứng đến 100°C trong 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước (10 mL) và chiết bằng EtOAc (3x10 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$ (10 mL), nước muối (10 mL), làm khô (MgSO4) và cô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, (amoniac 0,7 M /MeOH) 0-10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (16 mg, 33,2%) là chất rắn màu vàng nhợt. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,62 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,63 (1H, br. s), 7,31 - 7,24 (2H, m), 7,24 - 7,19 (1H, m), 7,17 - 7,13 (1H, m), 5,02 - 4,91 (1H, m), 4,64 - 4,53 (2H, m), 4,25 (2H, s), 4,04 - 3,81 (3H, m), 3,41 - 3,36 (3H, m), 2,14 (6H, s), 1,89 - 1,80 (2H, m), 1,58 - 1,47 (3H, m), 1,38 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 563.

Ví dụ 542: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]etyl]axetamit



Thêm dung dịch chứa kali osmat dihydrat (0,656 mg, 1,779 µmol) trong nước (50 µL) vào dung dịch chứa (R)-N-(1-(3-(allyloxy)phenyl)etyl)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetamit (chế phẩm 308, 50 mg, 0,089 mmol) và NMO (15,63 mg, 0,133 mmol) trong tBuOH/H_2O (2:1, 1mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Thêm dung dịch natri sulfit (3 mL) trong nước vào, và chiết lớp nước này bằng EtOAc (2 x 3 mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, MeOH 0-10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (31 mg, 0,051 mmol, hiệu suất 57,9%) ở dạng bột không màu. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,59 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,22 (1H, t), 6,92 - 6,86 (2H, m), 6,79 (1H, dd), 4,98 - 4,87 (2H, m), 4,68 (1H, td), 4,59 (2H, s), 4,25 (2H, m), 3,99 (1H, ddd), 3,94 - 3,82 (2H, m), 3,79 (1H, m), 3,45 (2H, t), 3,40 - 3,36 (2H, m), 2,54 (2H, s), 1,88 - 1,80 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,36 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 596.

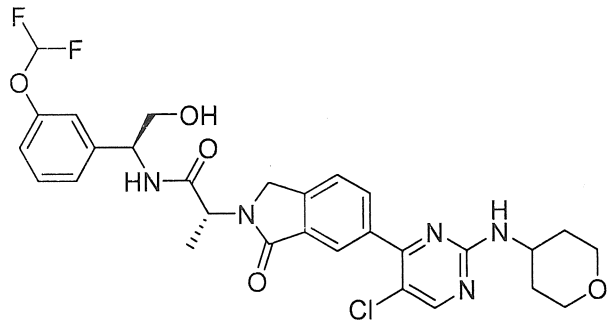
Ví dụ 543: N-[(1R)-1-[3-(2-aminoetoxy)phenyl]etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit



Thêm hydrazin hydrat (60% trong nước, 106 µl, 1,295 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (R)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-(1-(3-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etoxy)phenyl)etyl)axetamit (chế phẩm 309, 90 mg,

0,129 mmol) trong THF (2,5 mL) trong môi trường khí nitơ và gia nhiệt hỗn hợp này đến 65°C và khuấy trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng. Lọc thể huyền phù tạo thành qua bộ tách pha kỵ nước, rửa bằng EtOAc (1 mL) và cô dịch lọc trong chân không. Nghiền với Et_2O (3 mL) thu được hợp chất nêu tại đề mục (31 mg, 41,1%) ở dạng bột màu nâu vàng nhợt. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,58 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,22 (1H, dd), 6,92 - 6,84 (2H, m), 6,79 (1H, d), 4,92 (1H, dq), 4,59 (2H, s), 4,25 (2H, s), 3,98 - 3,82 (4H, m), 3,43 - 3,35 (3H, m), 2,87 (2H, t), 1,89 - 1,78 (2H, m), 1,60 - 1,44 (2H, m), 1,36 (3H, d). (2 tín hiệu proton bị chồng lấn với pic của nước) LCMS: [M+H]+ = 565.

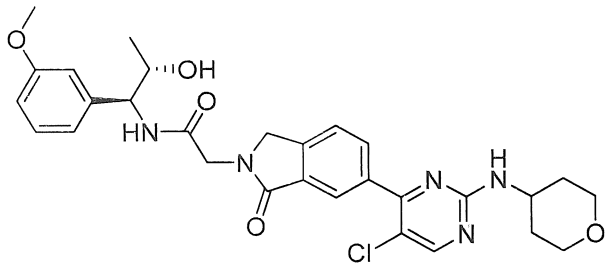
Ví dụ 544: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-(diflometoxy)phenyl]-2-hydroxyetyl]propanamit



Thêm DIPEA (111 µl, 0,637 mmol) và HATU (121 mg, 0,318 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanoic (chế phẩm 99), 90 mg, 0,216 mmol), và (S)-2-amino-2-(3-(diflometoxy)phenyl)etanol hydroclorua (51,7 mg, 0,216 mmol) trong axetonitril (8,86 mg, 0,216 mmol) và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Cô dung dịch này và hòa tan phần cặn trong một lượng nhỏ DCM, sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 100%). Thu lấy các phân đoạn tinh khiết và cô thu được chất rắn không màu (75mg). Hòa tan chất rắn này trong metanol (2 ml) và nạp dung dịch này vào cột được nhồi SCX. Rửa cột bằng metanol và pha loãng sản phẩm này bằng amoniac 1% trong metanol. Cô dung dịch tạo thành thu được sản phẩm ở dạng thủy tinh mà khi khuấy qua đêm trong ete (4 ml) thu được hợp chất nêu tại đề mục (50 mg, 38,5%), thu lấy hợp chất này bằng cách lọc. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,63 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,04 (1H, s), 7,98 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,46 - 6,96 (5H, m), 5,06-4,9 (2H, m), 4,85 (1H, q), 4,76 (1H, d), 4,61 (1H, d), 3,99-3,8 (3H, d), 3,62 - 3,50 (2H,

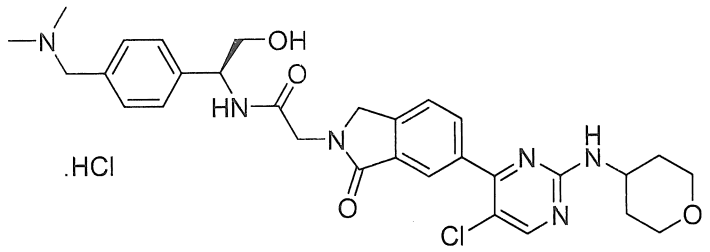
m), 3,44-3,28 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,6-1,46 (2H, m), 1,45 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 602.

Ví dụ 545: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)propyl]axetamit



Thêm trietylamin (0,111 mL, 0,794 mmol) vào huyền phù chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (chế phẩm 1, 80 mg, 0,199 mmol) và (1S,2S)-1-amino-1-(3-metoxyphenyl)propan-2-ol hydroclorua (47,6 mg, 0,218 mmol) trong DCM (1 mL, 15,54 mmol). Sau 15 phút, thêm HATU (83 mg, 0,218 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (10 mL) và nước (10 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng EtOAc (2x10 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng HCl 1M (20 mL), nước muối (2x20 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0-10%/DCM). Hòa tan sản phẩm này trong MeOH và nạp vào cột đã nhồi SCX (2 g). Rửa cột bằng MeOH và sau đó pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Cô hỗn hợp tạo thành trong chân không thu được thủy tinh không màu (50 mg). Tinh chế tiếp sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0-10%/DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (50 mg, 43,6%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,52 - 8,41 (2H, m), 8,03 - 8,01 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,63 (1H, br. s), 7,25 - 7,19 (1H, m), 6,94 - 6,88 (2H, m), 6,83 - 6,78 (1H, m), 4,81 (1H, d), 4,70 (1H, dd), 4,58 (2H, s), 4,36 (1H, d), 4,29 (1H, d), 3,98 - 3,82 (4H, m), 3,75 (3H, s), 3,40 - 3,36 (2H, m), 1,90 - 1,79 (2H, m), 1,58 - 1,46 (2H, m), 1,00 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 566.

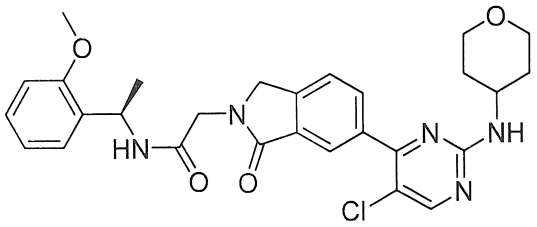
Ví dụ 546: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-{4-[(dimetylamino)metyl]phenyl}-2-hydroxyetyl]axetamit hydroclorua



Hỗn hợp gồm (S)-N-(1-(4-bromophenyl)-2-hydroxyetyl)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetamit (chế phẩm 313, 130 mg, 0,216 mmol), kali ((dimetylamino)metyl)trifloborat (54 mg, 0,327 mmol), XPhos Pd G3 (11 mg, 0,023 mmol), xezi cacbonat (211 mg, 0,649 mmol) và paladi (II) axetat (3 mg, 0,013 mmol) được gắn kín trong lọ nhỏ vi sóng, tạo chân không và thổi khí nitơ (3X), xử lý với 1,4-dioxan (0,8 mL) và nước (0,2 mL) và khuấy ở 100°C (bể) trong 4 giờ. Để hỗn hợp này nguội, pha loãng bằng nước (5 ml) và chiết bằng etyl axetat (3x 5 ml). Rửa các dịch chiết gom lại bằng nước muối (5 ml), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi thu được gôm (55 mg). Gom các lớp nước lại và chiết bằng 2-metyl-THF (3x 10 ml) và làm khô các dịch chiết gom lại (Na_2SO_4), gom dịch chiết etyl axetat lại và làm bay hơi thu được chất rắn màu trắng (115 mg). Tinh chế chất rắn này bằng HPLC điều chế pha đảo trên thiết bị Waters XBridge BEH C18 OBD, 130Å, 5 µm, cột 19 mm X 50 mm, sử dụng gradien axetonitril 15 đến 35% trong dung dịch amoni bicacbonat 10 mM trong nước ở tốc độ dòng 28 ml/phút làm chất rửa giải. Gom các phân đoạn sạch lại và cô để loại bỏ hầu hết axetonitril. Sấy đông khô phần cặn, sau đó cho hấp thụ trong hỗn hợp gồm metanol (1 ml) và axit axetic (0,1 ml) và nạp vào cột đã nhồi SCX. Cho dung dịch này phản ứng trong 1 giờ và sau đó rửa bằng metanol (6 ml). Rửa giải nhựa này bằng dung dịch amoniac metanolic 3M (6 ml) và làm bay hơi các dịch rửa giải thu được chế phẩm ở dạng thủy tinh. Nghiền nhỏ thủy tinh này với ete (3 ml) thu được chất rắn, thu lấy chất rắn này bằng cách lọc, rửa bằng ete (1 ml) và làm khô thu được bột màu kem (27mg). Tinh chế tiếp sản phẩm này bằng HPLC điều chế pha đảo trên thiết bị Waters XSelect CSH C18 OBD, 130Å, 5 µm, cột 19 mm X 50 mm, sử dụng gradien axetonitril 5 đến 20% trong nước với axit formic 0,1% cả hai ở tốc độ dòng 28 ml/phút làm chất rửa giải. Gom các phân đoạn sạch lại và làm bay hơi. Hòa tan phần cặn trong metanol (5 ml), xử lý với một giọt axit clohydric đậm đặc và làm bay hơi (3X) và hòa tan phần cặn trong nước (5 ml) và sấy đông khô thu được hợp chất nêu tại đề mục (19 mg, 13,84%) là chất rắn màu vàng. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 10,70 (1H, s), 8,71 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,04 -

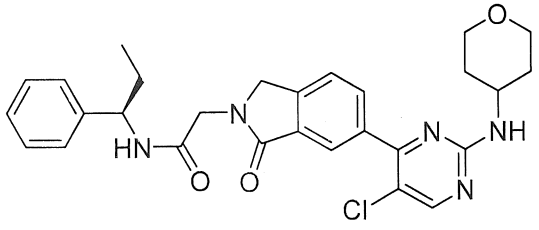
8,00 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,64 (1H, s), 7,52 (2H, d), 7,41 (2H, d), 4,97 - 4,85 (1H, m), 4,59 (2H, s), 4,37 - 4,26 (2H, m), 4,23 (2H, d), 3,97 - 3,86 (3H, m), 3,59 (2H, d), 3,36 (2H, t), 2,67 (6H, d), 1,89 - 1,77 (2H, m), 1,59 - 1,43 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 579.

Ví dụ 547: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-metoxyphenyl)etyl]axetamit



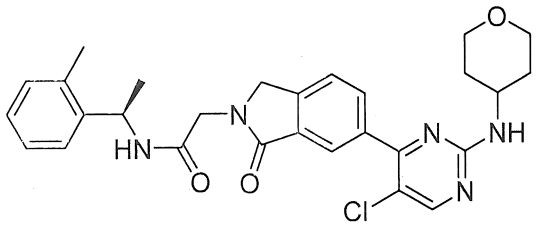
Thêm T3P (50% trọng lượng trong EtOAc) (0,177 mL, 0,298 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 80 mg, 0,199 mmol), (R)-1-(2-metoxyphenyl)etanamin (33,0 mg, 0,218 mmol) và trietylamin (0,083 mL, 0,596 mmol) trong DMF (2 mL, 25,8 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng HCl 1M (3 mL) và nước (10 mL). Tách kết tủa tạo thành bằng cách lọc và rửa bằng nước (10 mL). Hòa tan chất rắn này trong DCM (3 mL) và rửa bằng nước muối (5 mL) và cho đi qua cartridge tách pha, sau đó cô trong chân không thu được sản phẩm là hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,52 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H, br. s), 7,30 (1H, dd), 7,22 (1H, ddd), 7,00 - 6,91 (2H, m), 5,24 (1H, dq), 4,59 (2H, s), 4,26 (2H, s), 3,99 - 3,83 (3H, m), 3,80 (3H, s), 3,44 - 3,35 (2H, m), 1,85 (2H, br. d), 1,53 (2H, qd), 1,30 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ =536.

Ví dụ 548: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-phenylpropyl]axetamit



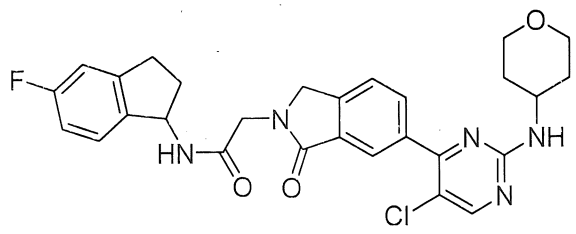
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 547. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,54 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,05 - 8,01 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H, br. s), 7,37 - 7,29 (4H, m), 7,27 - 7,20 (1H, m), 4,73 (1H, q?), 4,59 (2H, s), 4,30 (1H, d), 4,24 (1H, d), 3,99 - 3,81 (3H, m), 3,42 - 3,34 (2H, m), 1,89-1,81 (2H, m), 1,72 (2H, qd), 1,53 (2H, qd), 0,86 (3H, t). LC-MS : [M+H]+ =520.

Ví dụ 549: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-metylphenyl)etyl]axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 547. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,61 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,01 (1H, dd), 7,96 (1H, dd), 7,81 - 7,67 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,35 (1H, d), 7,23 - 7,16 (1H, m), 7,14 - 7,11 (2H, m), 5,10 (1H,dq), 4,59 (1H, d), 4,54 (1H, d), 4,24 (1H, d), 4,19 (1H, d), 4,00 - 3,79 (3H, m), 3,44 - 3,35 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,94 - 1,75 (2H, m), 1,59 - 1,45 (2H, m), 1,34 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 520

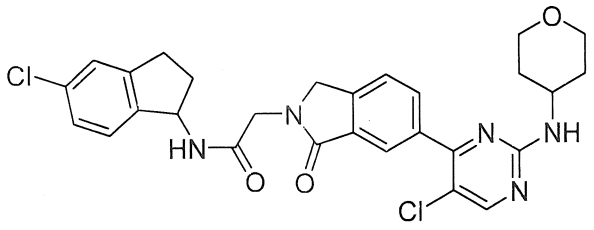
Ví dụ 550: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(5-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)axetamit



Thêm 5-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-amin hydroclorua (43,1 mg, 0,218 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 80 mg, 0,199 mmol), T3P (50% trọng lượng trong EtOAc) (176 µl, 0,298 mmol) và trietylamin (111 µl, 0,794 mmol) trong DMF (3,0 mL) trong môi trường khí nitơ. Để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng HCl 1M (10 mL) và lọc kết tủa tạo thành và rửa bằng nước (10 mL), $NaHCO_3$ (10 mL)

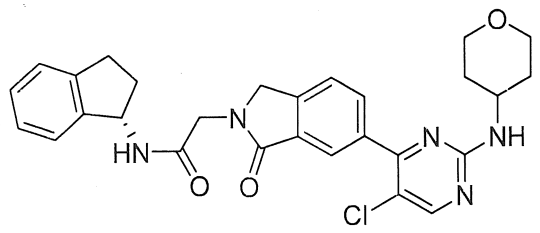
và nước (10 mL). Tái hòa tan chất rắn thu được trong DCM (20 mL) và rửa bằng nước muối (20 mL). Gộp các dịch chiết hữu cơ lại và sau đó làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (77 mg, 71,6%) là chất rắn màu trắng nhờ. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,53 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,03 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 7,83 - 7,70 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,23 (1H, ddd), 7,08 (1H, dd), 7,05 - 6,97 (1H, m), 5,28 (1H, dd), 4,63 (2H, s), 4,26 (2H, s), 4,01 - 3,78 (3H, m), 3,43-3,32 (2H, m), 2,94 (1H, ddd), 2,81 (1H, dt), 2,41 (1H, dtd), 1,95 - 1,77 (3H, m), 1,62 - 1,45 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 536.

Ví dụ 551: N-(5-clo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 547. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,55 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,03 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, dd), 7,61 (1H, s), 7,32 (1H, d), 7,28 - 7,20 (2H, m), 5,29 (1H, q), 4,63 (2H, s), 4,26 (2H, s), 3,89 (3H, dd), 3,44 - 3,32 (2H, m), 2,93 (1H, ddd), 2,81 (1H, dt), 2,40 (1H, dtd), 1,86 (3H,m), 1,52 (2H,m). LC-MS : [M+H]+ = 552.

Ví dụ 552: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit

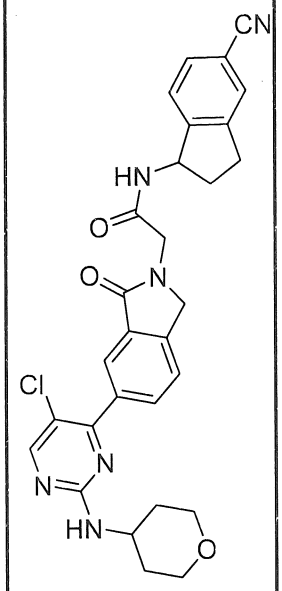


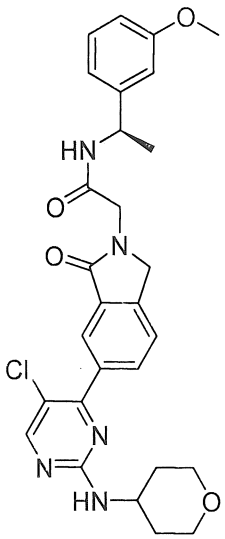
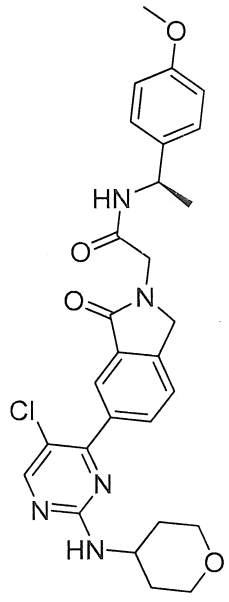
Thêm 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (50% trọng lượng trong EtOAc) (150 µL, 0,252 mmol) vào hỗn hợp được khuấy gồm axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 70 mg, 0,170 mmol), (S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-amin (24,95 mg, 0,187 mmol) và trietylamin (71,2 µL, 0,511 mmol) trong DMF (1 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở

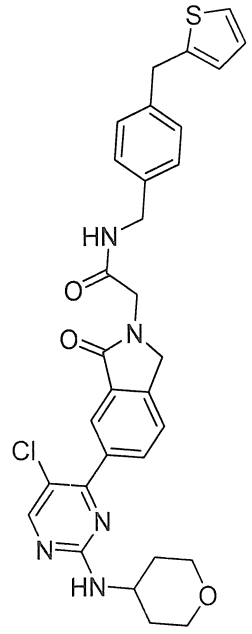
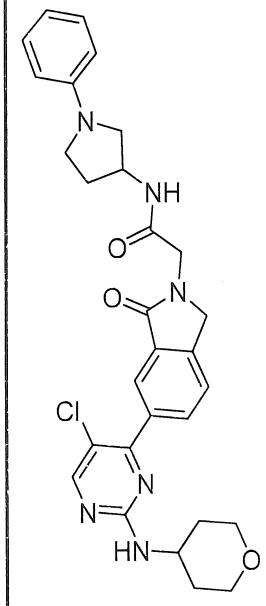
nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Thêm nước (10 mL) vào, và lọc kết tủa tạo thành, làm khô thu được hợp chất nêu tại đề mục (S)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)axetamit (75 mg, 0,140 mmol, hiệu suất 82%) ở dạng bột không màu. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,54 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,03 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,62 (1H, bs), 7,28 - 7,16 (4H, m), 5,33 (1H, q), 4,63 (2H, s), 4,26 (2H, s), 3,97 - 3,81 (3H, m), 2,93 (1H, ddd) , 2,81 (1H, dt), 2,44 - 2,33 (1H, m), 1,84 (3H, qd), 1,60 - 1,41 (3H, m), 1,15 - 1,08 (0,5H, m), 0,93 - 0,91 (0,5H, m). LC-MS : [M+H]+ = 518.

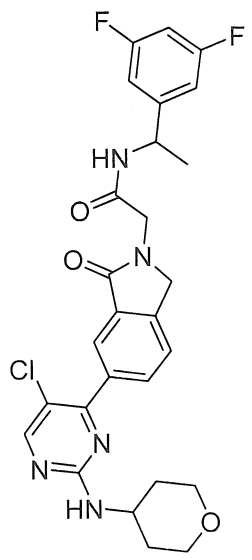
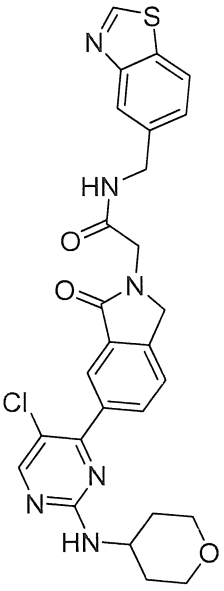
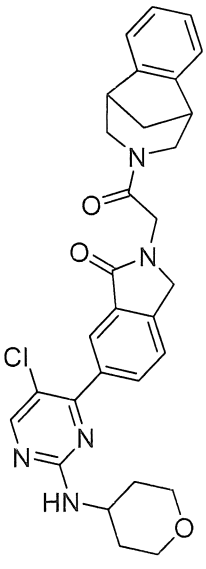
Ví dụ 553-562:

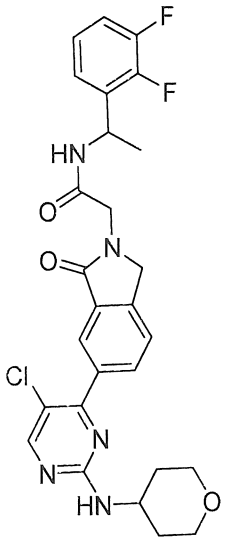
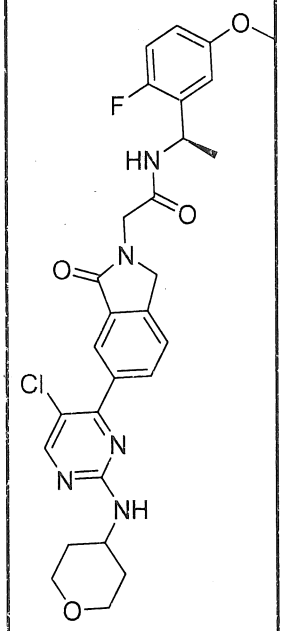
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 552, từ axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) và amin tương ứng.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: [M+H]$^+$
553		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(5-xyano-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)axetamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,63 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,06 - 8,01 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,78 - 7,64 (3H, m), 7,61 (1H, bs), 7,39 (1H, d), 5,38 (1H, q), 4,63 (2H, s), 4,28 (2H, s), 3,98 - 3,81 (3H, m), 3,39 - 3,35 (2H, m), 2,98 (1H, ddd), 2,86 (1H, dt), 2,47 - 2,38 (1H, m), 1,92 - 1,79 (3H, m), 1,52 (2H, qd).	543

554		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl] axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,59 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 4,94 (dq, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,87 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,34-344 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,37 (d, 3H).	536
555		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(4-metoxyphenyl)etyl] axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,53 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,92 (dq, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,26 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,82-3,98 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,34-3,42 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,36 (d, 3H).	536

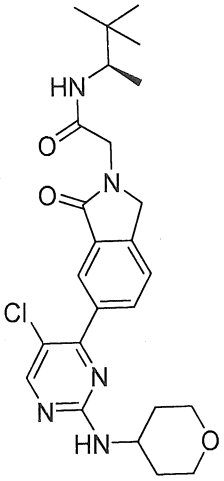
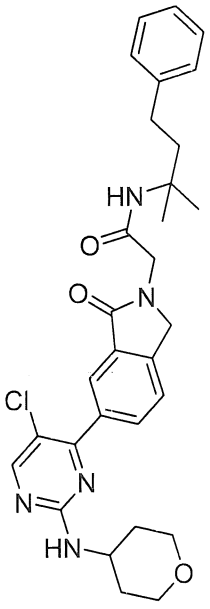
556		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-({4-[(thiophen-2-yl)metyl]phenyl}metyl)axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,62 (t, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,22 (s, 4H), 6,94 (dd, 1H), 6,92 – 6,85 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,12 (d, 2H), 4,00 – 3,80 (m, 3H), 3,44 – 3,37 (m, 2H), 1,93 – 1,78 (m, 2H), 1,62 – 1,45 (m, 2H).	588
557		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-phenylpyrolidin-3-yl)axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,49 (d, 1H), 8,45 (s (br), 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 7,17 (dd, 2H), 6,66 - 6,58 (m, 1H), 6,58 - 6,49 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,99 - 3,81 (m, 3H), 3,49 (dd, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 3H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,63 - 1,46 (m, 2H).	547

558		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3,5-diflophenyl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,65 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,13-7,03 (m, 3H), 4,97 (dq, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,01 - 3,80 (m, 3H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,53 (m 2H), 1,38 (d, 3H).	542
559		N-[(1,3-benzothiazol-5-yl)metyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 9,37 (s, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,45 (s (br), 1H), 8,09 - 8,01 (m, 3H), 7,98 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 7,47 (dd, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,47 (d, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,98 - 3,81 (m, 3H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,58 - 1,46 (m, 2H).	549
560		2-(2-{10-azatrixyclo[6.3.1.02.7]dodeca-2,4,6-trien-10-yl}-2-oxoetyl)-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,44 (s, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,22 (d, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 7,05 - 6,96 (m, 1H), 4,28 - 3,98 (m, 5H), 3,97 - 3,81 (m, 3H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,58 - 3,50 (m, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 3,26 -	544

			3,19 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 1,94 (d, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,59 - 1,45 (m, 2H)	
561		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,3-diflophenyl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,77 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,38 - 7,16 (m, 3H), 5,18 (qd, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,95 - 3,83 (m, 3H), 3,39 (m, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,60 - 1,48 (m, 2H), 1,40 (d, 3H).	542
562		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,68 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 1H), 5,22 - 5,08 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,27 (d, 1H), 3,99 - 3,81 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,46 - 3,35 (m, 2H), 1,91 - 1,78 (m, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 2H), 1,37 (d, 3H).	554

Ví dụ 563-564:

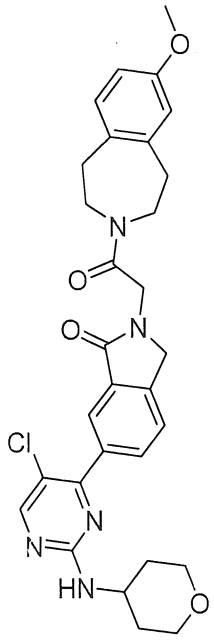
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 547, từ axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) và amin tương ứng. Tinh chế tiếp các sản phẩm bằng HPLC điều chế (phương pháp axit) trong các trường hợp này.

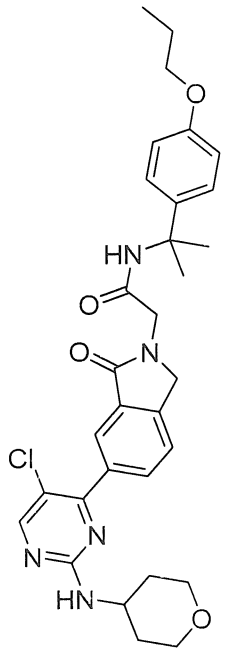
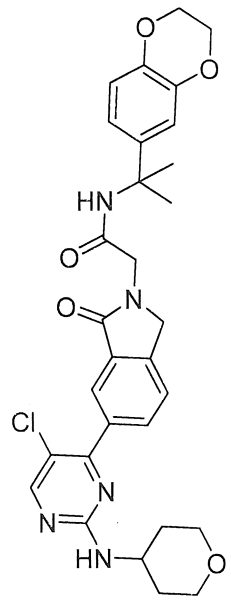
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
563		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]axetamit	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 8,44 (s, 1H), 8,02-8,01 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (s (br), 1H), 4,59 (s, 2H), 4,26-4,17 (m, 2H), 3,97-3,85 (m, 3H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,37 (t, 2H), 1,86-1,83 (br m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,00 (d, 3H), 0,85 (s, 9H).	486
564		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-metyl-4-phenylbutan-2-yl)axetamit	1H NMR (CDCl3, 400 MHz) δ 8,36 - 8,32 (2H, m), 8,03 (1H, dd), 7,60 (1H, dd), 7,25 (2H, dt), 7,20 - 7,13 (3H, m), 6,04 (1H, s), 5,18 (1H, d), 4,63 (2H, s), 4,17 (2H, s), 4,14 - 3,97 (3H, m), 3,61 - 3,52 (2H, m), 2,60 - 2,53 (2H, m), 2,12 - 2,00 (4H, m), 1,39 (6H, s), (2 proton bị chồng lấn với pic của	548

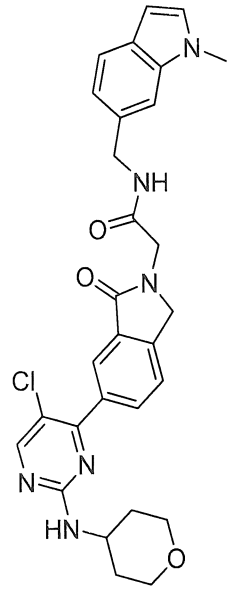
			nước)	

Ví dụ 565-568:

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 547, từ axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) và amin tương ứng. Tinh chế tiếp các sản phẩm bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, các gradien của MeOH trong DCM) trong các trường hợp này.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
565		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(7-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,46 (s, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,08 (t, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,69 (ddd, 1H), 4,61 - 4,50 (m, 4H), 3,85-3,98 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,67 - 3,52 (m, 4H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 2,90-2,95 (m, 2H), 2,76-2,84 (m, 2H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,53 (m, 2H).	562

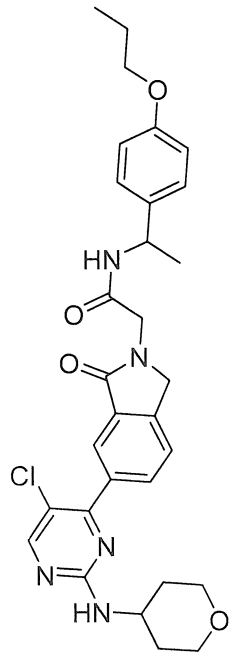
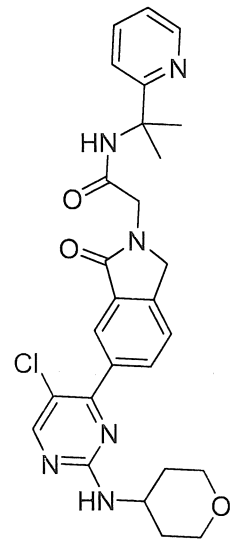
566		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(4-propoxyphenyl)propan-2-yl]axetamit	1H NMR (DMSO) δ: 8,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,25 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,82-3,98 (m, 5H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 2H), 1,77 - 1,64 (m, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,57-1,47 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).	578
567		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)propan-2-yl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,45 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 6,83 - 6,70 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,26 - 4,17 (m, 6H), 3,98 - 3,82 (m, 3H), 3,45 - 3,34 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 1,56 - 1,48 (m, 2H).	578

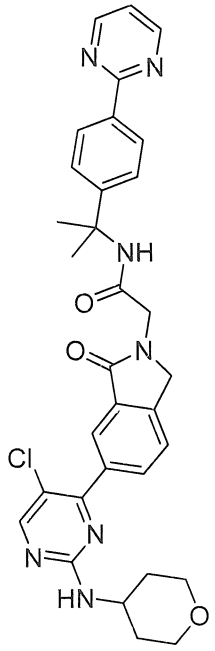
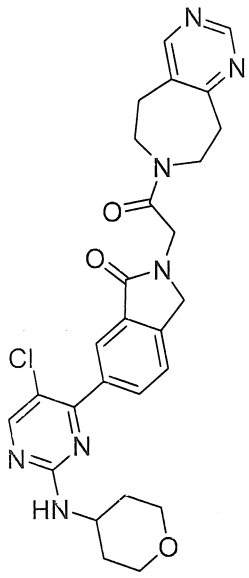
568		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1-metyl-1H-indol-6-yl)metyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,64 (t, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,01 – 3,82 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,45 – 3,37 (m, 2H), 1,94 – 1,78 (m, 2H), 1,63 – 1,43 (m, 2H).	545

Ví dụ 569-572:

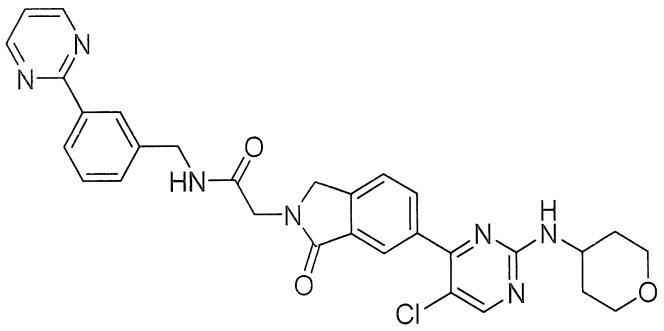
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 194, từ axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) và amin tương ứng. Tinh chế tiếp các sản phẩm bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, các gradien của MeOH trong DCM) trong các trường hợp này.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: [M+H]$^+$

569		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(4-propoxyphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,53 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,23 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,96 – 4,85 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,25 (d, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,90 (t, 2H), 4,00 – 3,80 (m, 3H), 3,44 – 3,36 (m, 2H), 1,91 – 1,80 (m, 2H), 1,72 (qt, 2H), 1,60 – 1,46 (m, 2H), 1,36 (d, 3H), 0,97 (t, 3H).	564
570		(2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(pyridin-2-yl)propan-2-yl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,55 – 8,39 (m, 3H), 8,02 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,62 (s (br), 1H), 7,46 – 7,38 (m, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 4,57 (d, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,02 – 3,79 (m, 3H), 3,45 – 3,36 (m, 2H), 1,91 – 1,79 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,57 – 1,46 (m, 2H).	521

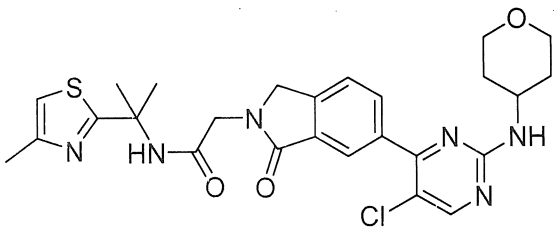
571		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{2-[4-(pyrimidin-2-yl)phenyl]propan-2-yl}axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,88 (2H, d), 8,50 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,35 - 8,25 (2H, m), 8,01 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,75 - 7,68 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,54 - 7,47 (2H, m), 7,41 (1H, t), 4,55 (2H, s), 4,28 (2H, s), 4,00 - 3,77 (3H, m), 3,43 - 3,34 (2H, m), 1,90 - 1,77 (2H, m), 1,62 (6H, s), 1,58 - 1,43 (2H, m).	598
572		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-oxo-2-{5H,6H,7H,8H,9H-pyrimido[4,5-d]azepin-7-yl}etyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,93 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 4,64 – 4,52 (m, 4H), 4,01 – 3,82 (m, 3H), 3,81 – 3,62 (m, 4H), 3,44 – 3,37 (m, 2H), 3,25 – 3,15 (m, 1H), 3,10 – 2,98 (m, 2H), 2,94 – 2,85 (m, 1H), 1,92 – 1,76 (m, 2H), 1,60 – 1,45 (m, 2H).	534

Ví dụ 573: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[3-(pyrimidin-2-yl)phenyl]metyl}axetamit



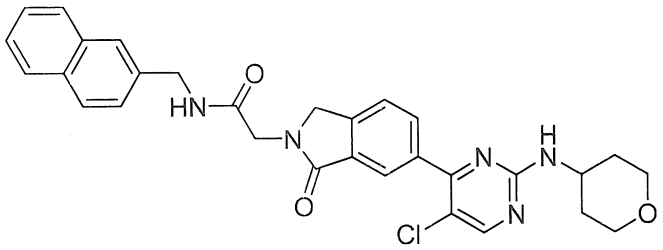
Làm lạnh hỗn hợp được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 80 mg, 0,195 mmol), (3-(pyrimidin-2-yl)phenyl)metanamin (32,6 mg, 0,176 mmol) và trietylamin (73,6 µL, 0,528 mmol) trong DMF (1 mL) trong bể nước đá. Thêm T3P (50% trọng lượng trong EtOAc) (175 µL, 0,294 mmol) vào, bỏ bể đá đi và để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Thêm nước (5 mL) vào, và lọc kết tủa trắng thu được, rửa bằng nước (5 mL). Nghiền với MeOH và Et_2O thu được hợp chất nêu tại đề mục (79 mg, 77%) ở dạng bột không màu. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,92 (1H, s), 8,91 (1H, s), 8,76 (1H, t), 8,44 (1H, s), 8,34 (1H, d), 8,28 (1H, dt), 8,03 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,62 (1H, bs), 7,53 - 7,42 (3H, m), 4,63 (2H, s), 4,41 (2H, d), 4,28 (2H, s), 3,88 - 3,84 (3H, m), 3,39 - 3,35 (2H, m), 1,89 - 1,79 (2H, m), 1,62 - 1,45 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 570.

Ví dụ 574: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)propan-2-yl]axetamit



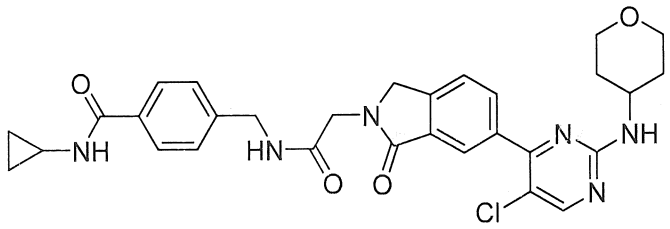
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 573. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,71 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,01 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,08 (1H, s), 4,56 (2H, s), 4,24 (2H, s), 3,98 - 3,81 (3H, m), 3,38 (2H, m), 2,29 (3H, d), 1,90 - 1,80 (2H, m), 1,64 (6H, s), 1,58 - 1,44 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 541.

Ví dụ 575: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(naphtalen-2-yl)metyl]axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 573. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,75 (1H, t), 8,44 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,98 (1H, dd), 7,88 (3H, td), 7,79 - 7,73 (2H, m), 7,62 (1H, bs), 7,54 - 7,46 (2H, m), 7,44 (1H, dd), 4,64 (2H, s), 4,48 (2H, d), 4,30 (2H, s), 3,89 - 3,87 (3H, m), 3,39 - 3,35 (2H, m), 1,86 - 1,82 (2H, m), 1,57 - 1,47 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 542.

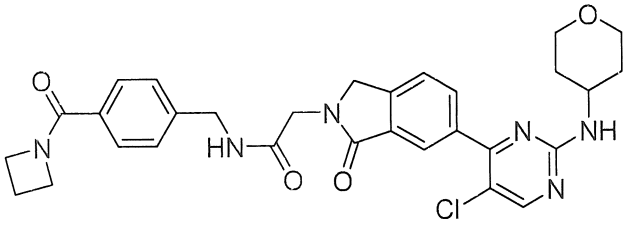
Ví dụ 576: 4-{[2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamido]metyl}-N-xyclopropylbenzamit



Thêm T3P (50% trong EtOAc) (0,177 ml, 0,298 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 0,08 g, 0,199 mmol), 4-(aminometyl)-N-xyclopropylbenzamit hydroclorua (0,045 g, 0,199 mmol) và trietylamin (0,111 ml, 0,794 mmol)) trong DMF (1 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ. Thêm 4-(aminometyl)-N-xyclopropylbenzamit hydroclorua (0,019 g, 0,099 mmol), trietylamin (0,028 ml, 0,199 mmol) và T3P (50% trong EtOAc) (0,059 ml, 0,099 mmol) bổ sung vào và khuấy hỗn hợp này qua đêm. Thêm nước vào và lọc kết tủa tạo thành, rửa bằng nước và làm khô dưới điều kiện hút. Hòa tan chất rắn tạo thành trong DCM:MeOH và cô hỗn hợp này trong chân không. Nghiền nhỏ phần cặn bằng EtOAc và lọc kết tủa tạo thành, rửa bằng EtOAc và Et_2O. Làm khô sản phẩm này trong tủ sấy chân không ở 40°C qua đêm thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,072 g, 61,8%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,70 (t, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,63 (s (br), 1H), 7,34 (d, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,99 - 3,82 (m, 3H), 3,35-3,45 (m, 2H),

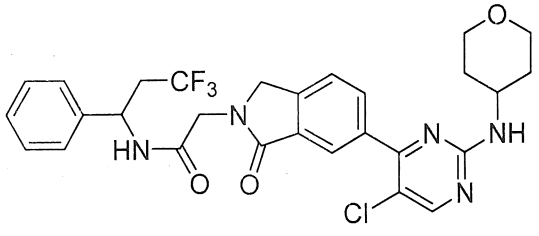
2,87-2,80 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,60 - 1,45 (m, 2H), 0,72-0,67 (m, 2H), 0,58 - 0,54 (m, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 575.

Ví dụ 577: N-{[4-(azetidin-1-carbonyl)phenyl]metyl}-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit



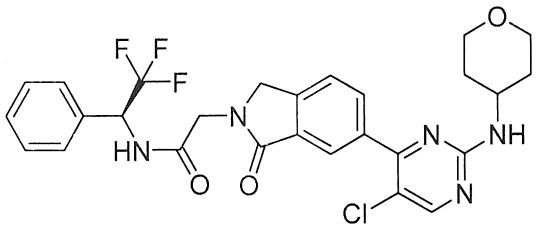
Thêm T3P (50% trong EtOAc) (0,177 ml, 0,298 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 0,08 g, 0,199 mmol), (4-(aminometyl)phenyl)(azetidin-1-yl)metanon (0,038 g, 0,199 mmol) và trietylamin (0,111 ml, 0,794 mmol) trong DMF (1 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 4,5 giờ. Thêm (4-(aminometyl)phenyl)(azetidin-1-yl)metanon (0,038 g, 0,199 mmol), trietylamin (0,083 ml, 0,596 mmol) và T3P (50% trong EtOAc) (0,118 ml, 0,199 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này qua đêm. Thêm nước tiếp theo là DCM vào và tách các lớp này ra bằng cartridge tách pha. Làm khô dịch chiết hữu cơ ($MgSO_4$), lọc, và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0-5% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,015 g, 12,87%) là chất rắn màu trắng sau khi nghiền và làm bay hơi từ Et_2O. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,71 (t, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 7,59 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,33 - 4,23 (m, 4H), 4,04 (t, 2H), 3,98 - 3,83 (m, 3H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 2,25 (quint, 2H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 2H). LCMS : [M+H]+ = 575.

Ví dụ 578: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(3,3,3-triflo-1-phenylpropyl)axetamit



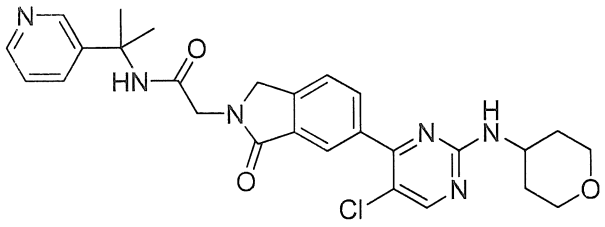
Làm lạnh hỗn hợp được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 75 mg, 0,182 mmol), 3,3,3-triflo-1-phenylpropan-1-amin (34,5 mg, 0,182 mmol) và trietylamin (76 µl, 0,547 mmol) trong DMF (1 mL) trong bể nước đá. Thêm T3P (50% trong EtOAc, 163 µl, 0,274 mmol) vào, bỏ bể đá đi và để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Thêm nước vào và chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (20 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước (15 mL) và nước muối (15 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô trong chân không thu được sản phẩm thô. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, MeOH 0-10% trong EtOAc) thu được hợp chất nêu tại đề mục (48 mg, 44,9%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,77 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,43-7,33 (m, 4H), 7,33-7,25 (m, 1H), 5,27-5,21 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,28-4,20 (m, 2H), 3,98-3,80 (m, 3H), 3,36 (t, 2H), 2,91-2,71 (m, 2H), 1,85-1,82 (m (br), 2H), 1,52 (qd, 2H). LCMS : [M+H]+ = 574.

Ví dụ 579: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2,2,2-triflo-1-phenyletyl]axetamit



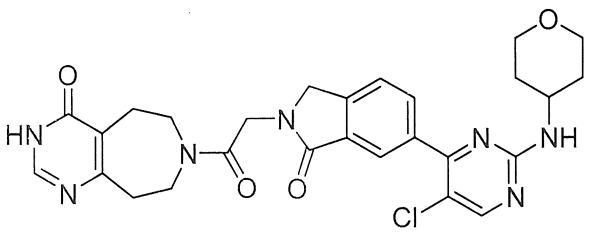
Làm lạnh hỗn hợp được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 75 mg, 0,182 mmol), (S)-2,2,2-triflo-1-phenyletanamin (26,1 µl, 0,182 mmol) và trietylamin (76 µl, 0,547 mmol) trong DMF (1 mL) trong bể nước đá. Thêm T3P (163 µl, 0,274 mmol) vào, bỏ bể đá đi và để hỗn hợp phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm nước vào và thu hồi kết tủa tạo thành bằng cách lọc và rửa bằng nước. Nghiền nhỏ chất rắn này với dietyl ete/isohexan (1:1), lọc và làm khô thu được hợp chất nêu tại đề mục (70 mg, 67,8%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,48 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,70-7,53 (m, 3H), 7,51-7,38 (m, 3H), 5,81 (p, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,46-4,32 (m, 2H), 3,98-3,80 (m, 3H), 3,37 (t, 2H), 1,85-1,82 (m (br), 2H), 1,57-1,47 (m, 2H). LCMS : [M+H]+ = 560.

Ví dụ 580: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(pyridin-3-yl)propan-2-yl]axetamit



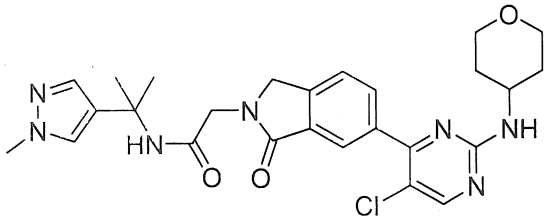
Thêm trietylamin (0,090 mL, 0,646 mmol) tiếp theo là T3P (50% trọng lượng trong EtOAc) (0,200 mL, 0,336 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 0,085 g, 0,209 mmol) và 2-(pyridin-3-yl)propan-2-amin (0,043 g, 0,316 mmol) trong DMF (2,5 mL, 32,3 mmol). Khuấy dung dịch màu vàng nhợt thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 75 phút, sau đó pha loãng bằng nước (5 mL). Phân bố hỗn hợp này giữa dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa (10 mL) và EtOAc (20 mL). Tách các lớp này ra và chiết lớp nước này bằng EtOAc (20 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước (10 mL), dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (10 mL) và nước muối (3 x 10 mL), sau đó làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô dưới áp suất giảm thu được chất rắn màu trắng (63 mg). Hòa tan chất rắn này trong EtOAc (20 mL) và rửa bằng nước muối (5 x 20 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc, cô dưới áp suất giảm và sau đó làm khô trong bình làm khô ở 50°C qua đêm thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,053 g, 46,8%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,60 - 8,55 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,72 (dq, 2H), 7,61 (s (br), 1H), 7,31 (ddd, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,95 - 3,83 (m, 3H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 1,84 (d (br), 2H), 1,59 (s, 6H), 1,51 (qd, 2H). LCMS : [M+H]+ = 521.

Ví dụ 581: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-oxo-2-{4-oxo-3H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-pyrimido[4,5-d]azepin-7-yl}etyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



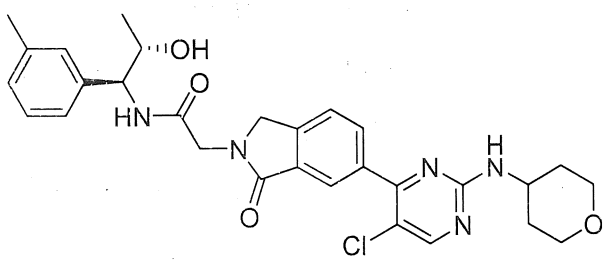
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 580. Tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, MeOH 0-10% trong DCM) trong trường hợp này. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 12,42 (s (br), 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,53 (d, 2H), 3,93 - 3,81 (m, 3H), 3,77 - 3,56 (m, 4H), 3,38 - 3,35 (m, 2H), 3,02 - 2,72 (m, 4H), 1,84 (d, 2H), 1,52 (qd, 2H). LCMS : [M+H]+ = 550.

Ví dụ 582: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propan-2-yl]axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 580. Tinh chế tiếp sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 4 g, MeOH 0-5% trong DCM) trong trường hợp này. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,45 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,56 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,82 - 3,98 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,57 - 1,47 (m, 2H). LCMS : [M+H]+ =524.

Ví dụ 583: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)propyl]axetamit

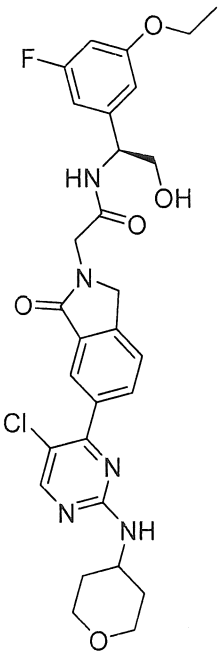


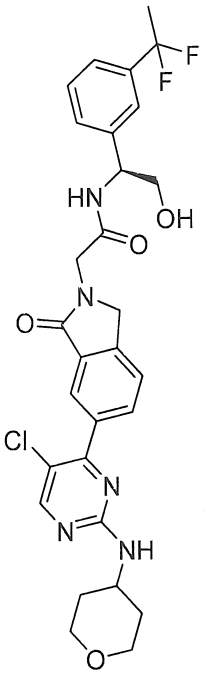
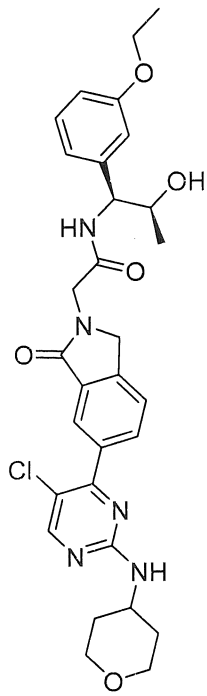
Thêm TBTU (96 mg, 0,298 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 80 mg, 0,199 mmol), (1S,2S)-1-amino-1-(m-tolyl)propan-2-ol hydroclorua (44,1 mg, 0,218 mmol) và trietylamin (111 µl, 0,794 mmol) trong DMF (2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau

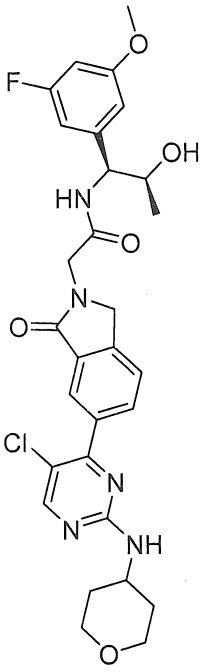
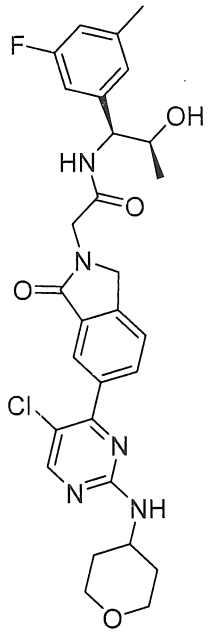
đó pha loãng bằng EtOAc (30 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước (30 mL) HCl 1M (trong nước) (30 mL) và nước muối (3 x 30 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô trong chân không thu được chất bán rắn màu trắng (150 mg). Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, MeOH 0-10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (95 mg, 86%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,54 - 8,35 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,67 (dd, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,01 - 3,77 (m, 4H), 3,42 - 3,31 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,93 - 1,77 (m, 2H), 1,62 - 1,44 (m, 2H), 0,98 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 550.

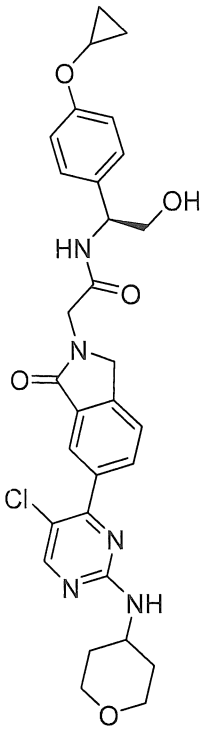
Ví dụ 584-589:

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 583, từ axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1) và amin tương ứng.

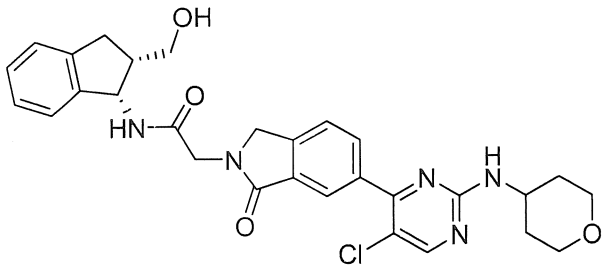
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
584		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-etoxy-5-flophenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,54 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 6,76 - 6,65 (m, 3H), 4,96 (t, 1H), 4,89 - 4,82 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,35 - 4,26 (m, 2H), 4,03 (q, 2H), 3,98 - 3,83 (m, 3H), 3,59 - 3,54 (m, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,61 - 1,47 (m, 2H), 1,32 (t, 3H).	584

585		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-(1,1-difloetyl)phenyl]-2-hydroxyetyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,65 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 3H), 5,01 - 4,90 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,36 - 4,24 (m, 2H), 3,98 - 3,82 (m, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 1,97 (t, 3H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 2H).	586
586		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-1-(3-etoxyphenyl)-2-hydroxypropyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,54 - 8,37 (2H, m), 8,02 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,20 (1H, dd), 6,94 - 6,84 (2H, m), 6,77 (1H, ddd), 4,80 (1H, d), 4,68 (1H, dd), 4,57 (2H, s), 4,35 (1H, d), 4,28 (1H, d), 4,00 (2H, q), 3,96 - 3,78 (4H, m), 3,45 - 3,35 (2H, m), 1,92 - 1,76 (2H, m), 1,61 - 1,44 (2H, m), 1,32 (3H, t), 0,98 (3H, d).	580

587		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxypropyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,54 - 8,36 (m, 2H), 8,02 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,83 - 6,72 (m, 2H), 6,68 (dt, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,72 (dd, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,37 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 3,98 - 3,81 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,43 - 3,32 (m, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,59 - 1,44 (m, 2H), 1,02 (d, 3H).	584
588		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxypropyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,54 - 8,38 (2H, m), 8,03 (1H, dd), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, s (br)), 7,05 - 6,94 (2H, m), 6,93 - 6,85 (1H, m), 4,86 (1H, d), 4,72 (1H, dd), 4,59 (2H, s), 4,37 (1H, d), 4,31 (1H, d), 4,04 - 3,80 (4H, m), 3,47 - 3,34 (2H, m), 2,31 (3H, s), 1,89 - 1,80 (2H, m), 1,62 - 1,45 (2H, m), 1,02 (3H, d).	568

589		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(4-xyclopropoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,50 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,02 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,73 (1H, d), 7,62 (1H, s (br)), 7,31 - 7,14 (2H, m), 7,06 - 6,91 (2H, m), 4,88 (1H, s), 4,82 (1H, ddd), 4,58 (2H, s), 4,30 (1H, d), 4,24 (1H, d), 3,97 - 3,82 (3H, m), 3,83 - 3,75 (1H, m), 3,54 (2H, d), 3,46 - 3,35 (2H, m), 1,89 - 1,77 (2H, m), 1,60 - 1,43 (2H, m), 0,83 - 0,72 (2H, m), 0,67 - 0,58 (2H, m).	578

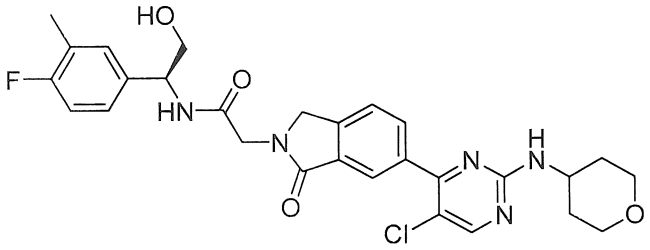
Ví dụ 590: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(hydroxymetyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit (hóa học lập thể cis tương đối)



Thêm TBTU (0,067 g, 0,209 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 0,08 g, 0,199 mmol), (trans-1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)metanol (0,034 g, 0,209 mmol), và DIPEA (0,036 ml, 0,209 mmol) trong DMF (1 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và chuyển vào phễu tách. Thêm HCl 1 N trong nước vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước, dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa, nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cho hấp

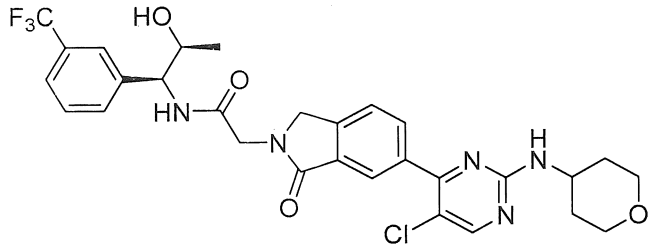
phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0-6% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,07 g, 62,4%) là chất rắn màu trắng, sau khi nghiền và làm bay hơi từ Et_2O. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,46 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 7,30 - 7,16 (m, 4H), 5,38 (t, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,98 - 3,81 (m, 3H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 3,29 (ddd, 1H), 2,88 (ddd, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 2H). LCMS: [M+H]+ = 548.

Ví dụ 591: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(4-flo-3-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 590. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,54 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,17 (ddd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 4,94 (t, 1H), 4,84 (td, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,00 - 3,80 (m, 3H), 3,56 (dd, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 2,23 (d, 3H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 2H). LCMS: [M+H]+ = 554.

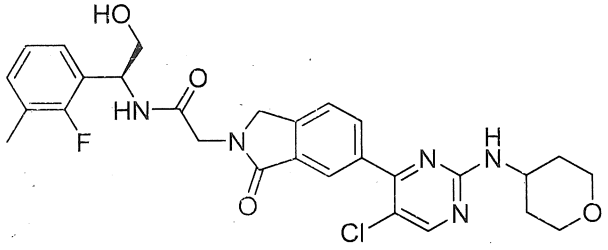
Ví dụ 592: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-[3-(triflometyl)phenyl]propyl]axetamit



Xử lý dung dịch được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 70 mg, 0,170 mmol), (1S,2S)-1-amino-1-(3-(triflometyl)phenyl)propan-2-ol, HCl (48 mg, 0,188 mmol), và trietylamin (95 µl, 0,681 mmol) trong DMF (1 ml) với TBTU (66 mg, 0,206 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc

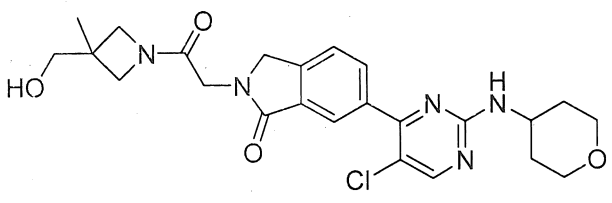
(20 ml), rửa bằng $KHSO_4$ 1 M trong nước (10 ml) tiếp theo là dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (10 ml), nước muối (2 x 10 ml), sau đó làm khô ($MgSO_4$), lọc, và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOH 0-6% trong EtOAc), thu được chất bán rắn ở dạng thủy tinh. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế pha đảo trên thiết bị Waters XBridge BEH C18 OBD, 130 Å, 5 µm, cột 19 mm X 50 mm, sử dụng gradien axetonitril 20 đến 50% trong dung dịch amoni bicacbonat 10 mM trong nước ở tốc độ dòng 28 ml/phút làm chất rửa giải. Gom các phân đoạn sạch lại và cô để loại bỏ hầu hết axetonitril. Sấy đông khô phần cặn thu được hợp chất nêu tại đề mục (41 mg, 39,5%) ở dạng bột màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,62 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,69 - 7,50 (m, 4H), 5,01 - 4,82 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,44 - 4,25 (m, 2H), 3,99 - 3,78 (m, 4H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 1,91 - 1,77 (m, 2H), 1,61 - 1,43 (m, 2H), 1,04 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 604.

Ví dụ 593: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-3-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit



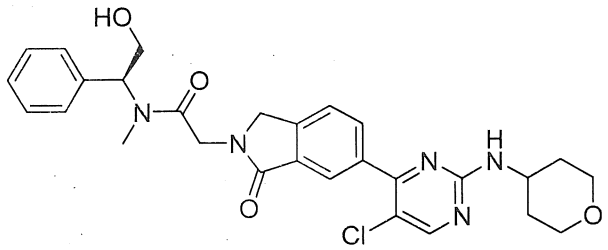
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 590. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,68 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 (s (br), 1H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,13 (dd, 1H), 5,23 (td, 1H), 5,09 (t, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,38 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,06 - 3,87 (m, 3H), 3,69 - 3,56 (m, 2H), 3,48 - 3,41 (m, 2H), 2,28 (d, 3H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,68 - 1,50 (m, 2H). LCMS: [M+H]+ = 554.

Ví dụ 594: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[3-(hydroxymetyl)-3-metylazetidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm DIPEA (0,073 ml, 0,417 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 0,08 g, 0,199 mmol), (3-metylazetidin-3-yl)metanol hydroclorua (0,029 g, 0,209 mmol), và TBTU (0,032 g, 0,099 mmol) trong DMF (1 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 45 phút ở nhiệt độ trong phòng. Thêm TBTU (0,067 g, 0,209 mmol), DIPEA (0,017 ml, 0,099 mmol) và (3-metylazetidin-3-yl)metanol hydroclorua (0,014 g, 0,099 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong 1,75 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (thể tích?) và chuyển vào phễu tách. Thêm HCl 1 N trong nước vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Trung hòa lớp nước axit bằng cách thêm NaOH 2 N trong nước và chiết bằng DCM. Làm khô các dịch chiết hữu cơ gom lại ($MgSO_4$), hấp phụ trên silica và tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0-100% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,034 g, 34,5%) là chất rắn màu trắng sau khi nghiền và làm bay hơi từ Et_2O. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 5,00 (s (br), 1H), 4,57 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,02 (d, 1H), 3,99 - 3,81 (m, 3H), 3,79 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,46 (d, 1H), 3,43 - 3,31 (m, 4H), 1,85 (d, 2H), 1,61 - 1,45 (m, 2H), 1,21 (s, 3H). LCMS: [M+H]+ = 486.

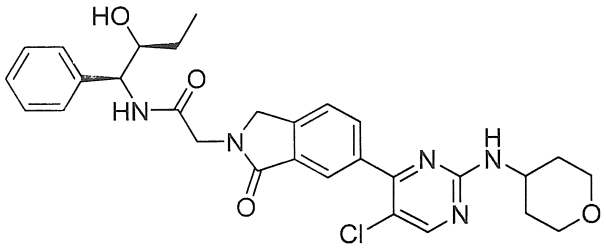
Ví dụ 595: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-phenyletyl]-N-metylaxetamit



Thêm TBTU (67,0 mg, 0,209 mmol) vào hỗn hợp gồm axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 80 mg, 0,199 mmol), (S)-2-(metylamino)-2-phenyletanol, HCl (41,0 mg, 0,218 mmol), và DIPEA (72,8 µl, 0,417 mmol) trong DMF (2 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm dung dịch $KHSO_4$ trong nước (1 M, 10 mL) vào, và chiết sản phẩm thô bằng EtOAc (15 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ lần lượt bằng $NaHCO_3$ trong nước bão hòa(10 mL) và nước muối (10 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, EtOAc 0-100% trong các iso-hexan) tiếp theo là HPLC điều chế (phương pháp axit) thu được hợp chất nêu tại đề mục

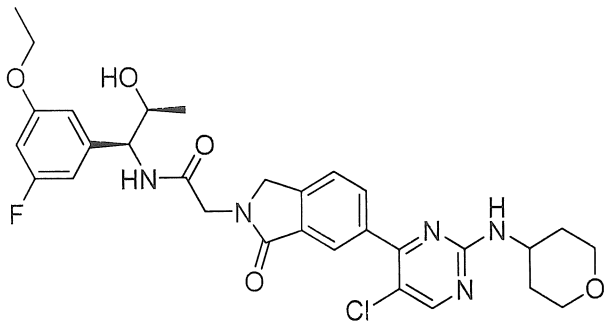
(20 mg, 18,6%) ở dạng bột không màu. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,46 (s, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,63 (s (br), 1H), 7,44 - 7,26 (m, 5H), 5,61 (t, 0,6H), 5,24 (s (br), 0,4H), 5,12 (t, 0,4H), 4,97 (s (br), 0,6H), 4,69 - 4,52 (m, 4H), 3,99 - 3,83 (m, 5H), 3,41 (m, 2H), 2,89 (s, 1,8H), 2,65 (s, 1,2H), 1,85 (m, 2H), 1,61 - 1,46 (m, 2H). LCMS: [M+H]+ = 536.

Ví dụ 596: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylbutyl]axetamit



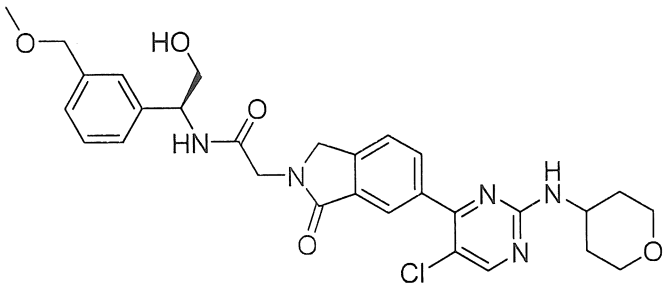
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 583. Trong trường hợp này, sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế (Waters, phương pháp bazơ (Amoni Bicarbonat 0,1%), phương pháp bazơ, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 µm, cột 19x50 mm, MeCN 35-65% trong nước). Gom các phân đoạn lại và loại bỏ các chất hữu cơ trong chân không. Chiết pha nước này bằng EtOAc (3 x 50 mL) và rửa các pha hữu cơ gom lại bằng nước muối (100 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc, và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục (78 mg, 44,5%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,55 - 8,49 (2H, m), 8,10 - 8,05 (1H, m), 8,03 (1H, dd), 7,79 (1H, d), 7,68 (1H, br. s), 7,43 - 7,34 (4H, m), 7,32 - 7,25 (1H, m), 4,88 (1H, dd), 4,85 (1H, d), 4,63 (2H, s), 4,43 (1H, d), 4,35 (1H, d), 4,04 - 3,87 (3H, m), 3,70 - 3,57 (1H, m), 3,47 - 3,41 (2H, m), 1,97 - 1,76 (2H, m), 1,65 - 1,52 (2H, m), 1,47 - 1,28 (2H, m), 0,93 (3H, t). LCMS: [M+H]+ = 550.

Ví dụ 597: 2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((1S,2S)-1-(3-etoxy-5-flophenyl)-2-hydroxypropyl)axetamit



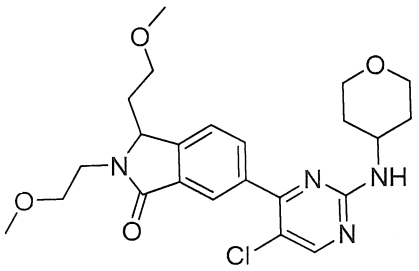
Xử lý dung dịch được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (ví dụ 1, 70 mg, 0,170 mmol), (1S,2S)-1-amino-1-(3-etoxy-5-flophenyl)propan-2-ol hydroclorua (47 mg, 0,188 mmol), và trietylamin (95 µl, 0,681 mmol) trong DMF (1 ml) với TBTU (66 mg, 0,206 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (20 ml), tiếp đó rửa bằng $KHSO_4$ 1 M trong nước (10 ml), $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (10 ml), nước muối (2 x 10 ml), và sau đó nước (4 x 10 ml), làm khô ($MgSO_4$), lọc, và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn trên cartridge graceresolv silica 12 g, sử dụng gradien EtOH 0-5%/EtOAc làm dung môi rửa giải thu được sản phẩm ở dạng thủy tinh, nghiền sản phẩm này với ete (2 ml) thu được chất rắn. Thu lấy chất rắn này bằng cách lọc, rửa bằng ete (2 x 1 ml) và làm khô trong chân không ở 50°C qua đêm thu được bột màu trắng (61 mg). LCMS cho thấy vật liệu này chứa 5,7% sản phẩm este dime, vì vậy tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế pha đảo trên thiết bị Waters XSelect CSH C18 OBD, 130 Å, 5 µm, cột 19 mm X 50 mm, sử dụng gradien axetonitril 20-50% trong nước với axit formic 0,1% cả hai ở tốc độ dòng 28 ml/phút làm dung môi rửa giải. Gom các phân đoạn sạch lại và cô để loại bỏ hầu hết axetonitril. Sấy đông khô phần cặn thu được hợp chất nêu tại đề mục (34 mg, 33,0%) ở dạng chất rắn màu kem. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,51 - 8,40 (m, 2H), 8,04 - 8,00 (m, 1H), 8,00 - 7,93 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 2H), 6,70 - 6,61 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,76 - 4,65 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,42 - 4,27 (m, 2H), 4,01 (q, 2H), 3,97 - 3,76 (m, 4H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,59 - 1,43 (m, 2H), 1,31 (t, 3H), 1,01 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 598.

Ví dụ 598: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[3-(metoxymetyl)phenyl]etyl]axetamit



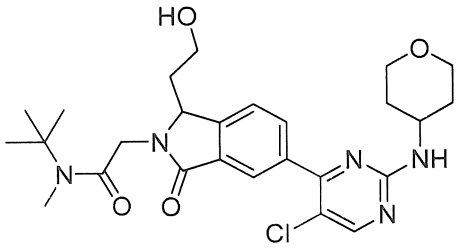
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 583. Trong trường hợp này, sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế (Waters, Phương pháp axit (axit formic 0,1%), Phương pháp axit, Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, cột 19x50 mm, MeCN 20-50% trong nước). 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,61 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 3H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 5,04 - 4,93 (m, 1H), 4,87 (ddd, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,31 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,00 - 3,79 (m, 3H), 3,64 - 3,51 (m, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,92 - 1,77 (m, 2H), 1,60 - 1,44 (m, 2H). LCMS: [M+H]+ = 566.

Ví dụ 599: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-bis(2-metoxyetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



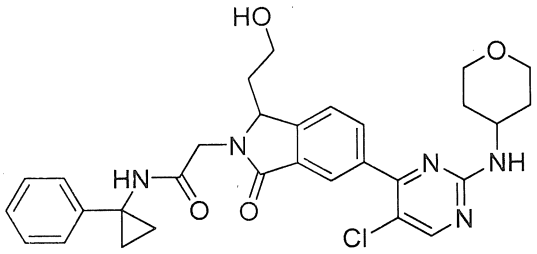
Được điều chế từ 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (ví dụ 128) bằng cách sử dụng quy trình tương tự để điều chế chế phẩm 48. Sản phẩm này được tách từ 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-metoxyetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (ví dụ 103) bằng HPLC điều chế (Waters, Phương pháp axit (axit formic 0,1%), Phương pháp axit, Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, cột 19x50 mm, MeCN 20-50% trong nước). Sản phẩm thu được (36 mg, 25,8%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 - 8,23 (m, 2H), 7,98 (dd, 1H), 7,55 (dt, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,93 (dd, 1H), 4,21 (dt, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 1H), 3,99 (dt, 2H), 3,70 - 3,59 (m, 2H), 3,54 (td, 2H), 3,39 (ddd, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,37 (dtd, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,56 (dtd, 2H). LCMS: $[M+H]^+ = 461$.

Ví dụ 600: N-tert-butyl-2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit



Thêm etyl cloroformat (15,9 µl, 0,166 mmol) tiếp theo là isobutyl cloroformat (19,6 µl, 0,151 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 2-(2-(2-(tert-butyl(metyl)amino)-2-oxoetyl)-5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-oxoisoindolin-1-yl)axetic (chế phẩm 331, 80 mg, 0,151 mmol) và N-metyl morpholin (17,4 □L, 0,158 mmL) trong THF (5 mL). Sau 1 giờ lọc hỗn hợp phản ứng và rửa chất rắn bằng THF bổ sung (10 mL). Làm lạnh dịch lọc được gom lại và các nước rửa đến 0°C trong bể nước đá và sau đó thêm MeOH (5 mL) tiếp đó là $NaBH_4$ bổ sung (6,00 mg, 0,158 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 0°C trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng EtOAc (50 ml) và chuyển vào phễu tách. Rửa hỗn hợp này bằng NH_4Cl (20 ml), nước muối (20 ml), làm khô ($MgSO_4$), và cô thu được dầu không màu. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, MeOH 0-10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (56 mg, 71,2%) là chất rắn không màu. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,45 (1H, s), 8,06 - 7,94 (2H, m), 7,78 (1H, d), 7,60 (1H, s), 4,81 (1H, t), 4,68 - 4,54 (2H, m), 4,10 (1H, d), 4,00 - 3,81 (3H, m), 3,39 (3H, dd), 2,95 (3H, s), 2,20 (1H, ddd), 1,99 (1H, dq), 1,85 (2H, d), 1,53 (2H, qd), 1,35 (9H, s). LC-MS : [M+H]+ =516

Ví dụ 601: 2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-phenylxyclopropyl)axetamit



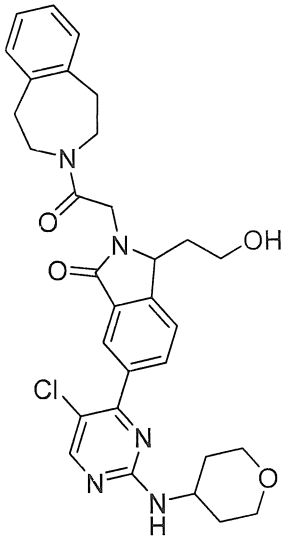
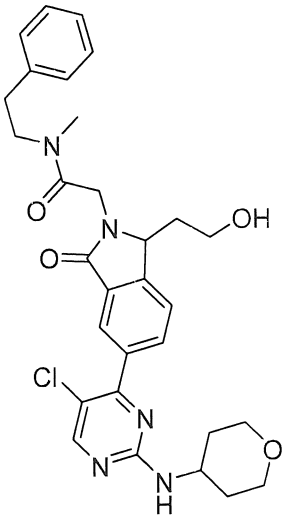
Thêm isobutyl cloroformat (0,108 mL, 0,825 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-oxo-2-(2-oxo-2-((1-

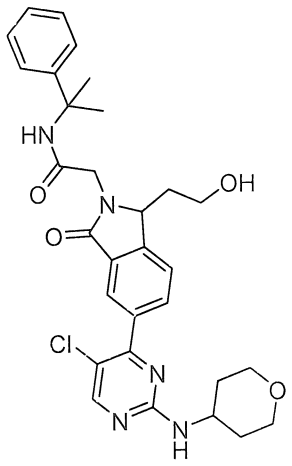
phenylxyclopropyl)amino)etyl)isoindolin-1-yl)axetic (chế phẩm 332, 480 mg, 0,750 mmol) và 4-metylmorpholin (0,091 mL, 0,825 mmol) trong THF (25 mL) trong môi trường khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa các chất rắn bằng THF (30 mL). Thêm MeOH (25 mL) vào dịch lọc này, làm lạnh dung dịch này bằng nước đá và thêm natri borohydrit (31,2 mg, 0,825 mmol) vào. Để phản ứng ấm lên từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Thêm phần bổ sung natri borohydrit (31,2 mg, 0,825 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này thêm 1 giờ nữa. Cô hỗn hợp phản ứng và pha loãng với EtOAc (100 ml). Rửa pha hữu cơ bằng NH_4Cl (100 ml), nước muối (100 ml) và làm khô ($MgSO_4$), và cô thu được chất rắn màu vàng (470 mg). Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (cột 40 g, MeOH 0-5% trong EtOAc) thu được hợp chất nêu tại đề mục (224 mg, 51,0%) là chất rắn màu trắng nhờ. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,88 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,03 (1H, dd), 7,99 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,31 - 7,22 (2H, m), 7,21 - 7,11 (3H, m), 4,86 (1H, dd), 4,67 (1H, t), 4,43 (1H, d), 3,99 (1H, d), 3,96 - 3,79 (3H, m), 3,46 - 3,33 (4H, m), 2,29 - 2,14 (1H, m), 2,06 - 1,94 (1H, m), 1,92 - 1,78 (2H, m), 1,59 - 1,45 (2H, m), 1,26 - 1,12 (4H, m). LC-MS : [M+H]+ = 562.

Ví dụ 602-604:

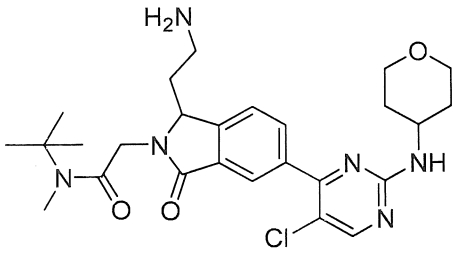
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 601, từ axit carboxylic thích hợp

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$

602		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-(2-hydroxyetyl)-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,45 (1H, s), 8,06 - 7,96 (2H, m), 7,78 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,60 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,25 - 7,10 (4H, m), 4,88 - 4,76 (2H, m), 4,62 (1H, t, J=4,8, 4,8 Hz), 4,23 (1H, d, J=16,8 Hz), 4,00 - 3,80 (3H, m), 3,75 - 3,54 (4H, m), 3,44 - 3,34 (3H, m), 3,09 - 2,90 (2H, m), 2,84 (2H, q, J=4,2, 4,0, 4,0 Hz), 2,19 (1H, ddd, J=14,0, 11,2, 6,7 Hz), 2,09 - 1,95 (1H, m), 1,85 (2H, d, J=12,6 Hz), 1,61 - 1,45 (2H, m).	576
603		2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl-N-(2-phenyletyl)axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz, 373 K) δ 8,40 (1H, s), 8,07 (1H, d), 8,02 (1H, dd), 7,79 - 7,71 (1H, m), 7,36 - 7,19 (5H, m), 7,11 (1H, d), 4,87 - 4,82 (1H, m), 4,67 (1H, d), 4,25 - 4,19 (1H, m), 4,12 - 3,93 (2H, m), 3,93 - 3,86 (2H, m), 3,67 - 3,56 (2H, m), 3,48 - 3,39 (4H, m), 2,24 - 2,11 (1H, m), 2,04 - 1,86 (4H, m), 1,66 - 1,54 (2H, m) (4 proton bị che khuất	564

			bởi pic của dung môi).	
604		2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,44 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,01 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,37 (2H, dd), 7,29 (2H, dd), 7,22 - 7,12 (1H, m), 4,78 (1H, dd), 4,64 (1H, t), 4,50 (1H, d), 3,98 (1H, d), 3,90 (3H, dd), 3,46 - 3,34 (4H, m), 2,22 (1H, ddd), 1,99 (1H, dq), 1,85 (2H, d), 1,58 (6H, d), 1,57 - 1,47 (2H, m).	564

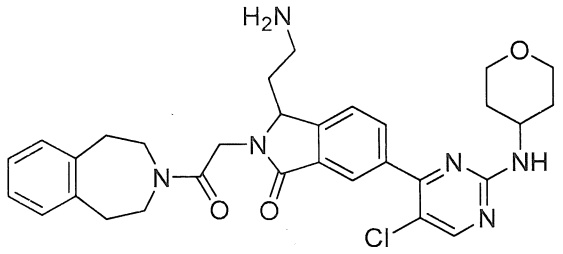
Ví dụ 605: 2-[1-(2-aminoetyl)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-tert-butyl-N-metylaxetamit



Xử lý dung dịch được khuấy chứa N-(tert-butyl)-2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)-N-metylaxetamit (chế phẩm 340, 20 mg, 0,031 mmol) trong etanol (1 ml) với hydrazin hydrat (6,08 µl, 0,124 mmol) và hồi lưu thể huyền phù màu trắng tạo thành 1 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng DCM (0,5 ml). Hồi lưu dung dịch đồng nhất tạo thành 5 giờ và làm lạnh thể huyền phù màu trắng tạo thành đến nhiệt độ trong phòng, sau đó pha loãng tiếp bằng DCM (0,5 ml). Thêm hydrazin hydrat bổ sung (6,08 µl, 0,124 mmol) vào và hồi lưu dung dịch đồng nhất tạo

thành qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0 đến 10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (8 mg, 49,6%) là chất rắn không màu. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,41 (1H, s), 8,06 (1H, dd), 8,02 (1H, dd), 7,75 (1H, dt), 7,22 (1H, d), 4,88 (1H, t), 4,67 (1H, d), 4,06 (1H, d), 4,02 - 3,93 (1H, m), 3,89 (2H, dt), 3,42 (2H, td), 2,98 (3H, s), 2,44 - 2,38 (1H, m), 2,20 - 2,08 (1H, m), 2,04 - 1,94 (1H, m), 1,90 (2H, d), 1,59 (2H, qd), 1,39 (9H, s). (3 proton bị chồng lấn với pic của nước). LC-MS : [M+H]+ = 515

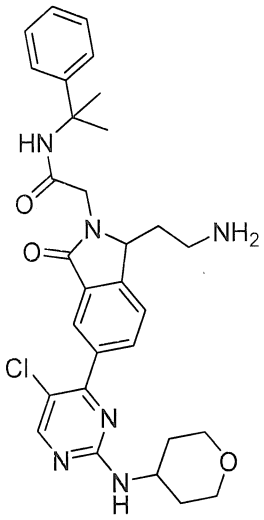
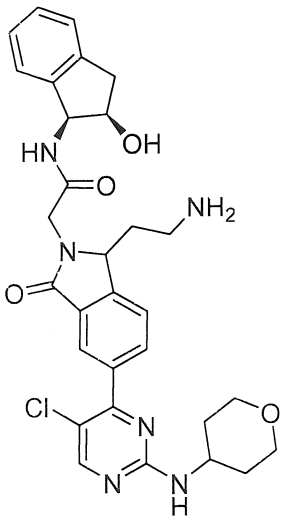
Ví dụ 606: 3-(2-aminoetyl)-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm hydrazin hydrat (60,1 µl, 0,741 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2-(2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-(2-(4,5-dihydro-1H-benzo[d]azepin-3(2H)-yl)-2-oxoetyl)-3-oxoisoindolin-1-yl)etyl)isoindolin-1,3-dion (chế phẩm 341, 55 mg, 0,074 mmol) trong THF (1,5 mL) trong môi trường khí nitơ và gia nhiệt hỗn hợp này đến 65°C và khuấy qua đêm. Loại bỏ dung môi trong chân không và hấp phụ sản phẩm thô này được trên silica và tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, 0-10% (amoniac 0,7 M/MeOH) trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (40 mg, 92%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,45 (1H, s), 8,05 - 7,97 (2H, m), 7,76 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,24 - 7,10 (4H, m), 4,91 - 4,73 (2H, m), 4,19 (1H, d), 3,91 (3H, dddd), 3,75 - 3,51 (4H, m), 3,43 - 3,35 (2H, m), 3,07 - 2,90 (2H, m), 2,89 - 2,77 (2H, m), 2,46 (1H, s), 2,27 (1H, s), 2,16 - 2,05 (1H, m), 2,04 - 1,91 (1H, m), 1,91 - 1,78 (2H, m), 1,60 - 1,45 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 575.

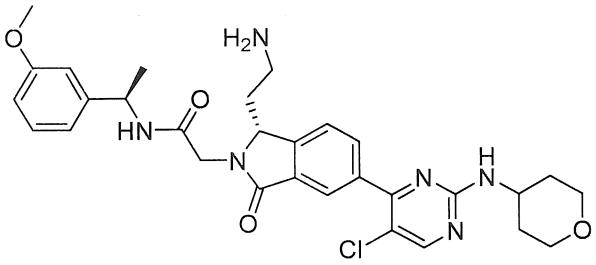
Ví dụ 607-608:

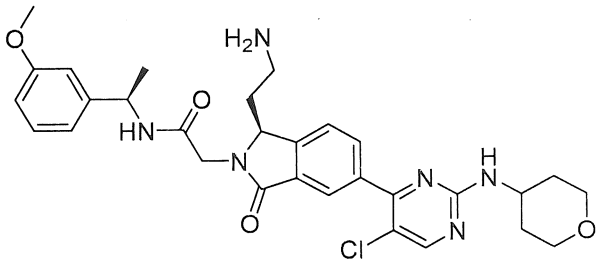
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 606, từ axit carboxylic thích hợp

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: [M+H]$^+$
607		2-[1-(2-aminoetyl)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-(2-phenylpropan-2-yl)axetamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,43 (2H, d), 8,00 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H, brs), 7,43 – 7,34 (2H, m), 7,33 – 7,24 (2H, m), 7,22 – 7,12 (1H, m), 4,84 – 4,72 (1H, m), 4,51 (1H, d), 4,02 – 3,80 (5H, m), 3,43 – 3,38 (1H, m), 2,47 – 2,42 (2H, m), 2,36 – 2,25 (2H, m), 2,17 – 2,08 (1H, m), 2,02 – 1,90 (1H, m), 1,90 – 1,78 (2H, m), 1,58 (6H, s), 1,56 – 1,46 (2H, m	563
608		2-[1-(2-aminoetyl)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,46 (1H, s), 8,37 - 8,25 (1H, m), 8,12 - 7,94 (2H, m), 7,88 - 7,73 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,33 - 7,13 (4H, m), 5,29 - 5,14 (1H, m), 5,03 - 4,91 (1H, m), 4,60 (1H, d), 4,53 - 4,35 (1H, m), 4,23 - 4,03 (1H, m), 4,01 - 3,79 (3H, m), 3,45 - 3,38 (3H, m), 3,07 (1H,	577

			dd), 2,92 - 2,76 (1H, m), 2,42 - 2,15 (2H, m), 2,14 - 1,99 (1H, m), 1,94 - 1,79 (2H, m), 1,62 - 1,43 (2H, m), Không quan sát thấy 3 proton, có khả năng pic của OH và NH2 nằm dưới pic của nước hoặc DMSO.	

Ví dụ 609 và 610: 2-[(1S)-1-(2-aminoetyl)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit và 2-[(1R)-1-(2-aminoetyl)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit



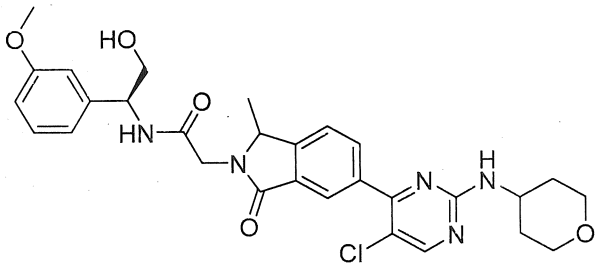


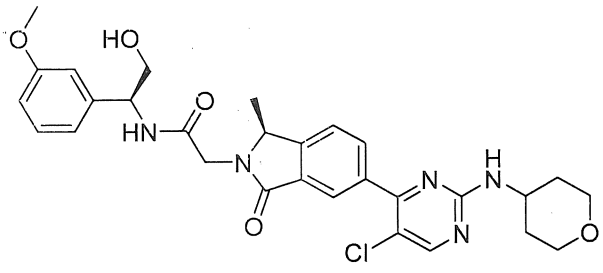
Hỗn hợp raxemic được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 606.

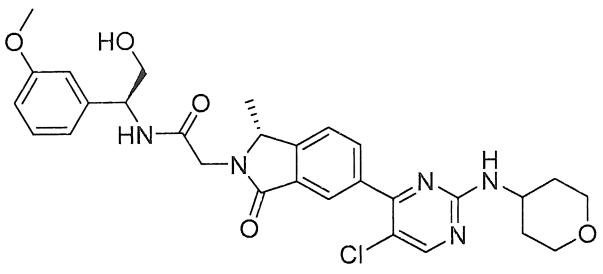
Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC điều chế tách các chất đồng phân quang học (Gilson, Diacel Chiralpak IA, 5 um, 20x250 mm iso-hexan+TFA 0,2% /EtOH/DCM có tỷ lệ 72:10:18) và mỗi nhóm các phân đoạn (pic A và pic B) được gom riêng rẽ và được trung hòa bằng NaHCO3 (~40 mL). Loại bỏ hầu hết dung môi hữu cơ trong chân không và pha loãng các phần cặn bằng nước (100 ml) và chiết bằng etyl axetat (3x 50 ml). Rửa các dịch chiết gom lại bằng nước muối (100 ml), làm khô (Na_2SO_4) và cô trong chân không. Sau đó tinh chế tiếp mỗi chất đồng phân không đối quang bằng phương pháp sắc ký (cột 4 g, (amoniac 0,7 M/MeOH) 0-10% trong DCM)

thu được 2-[(1S)-1-(2-aminoetyl)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit (17 mg, 4,34%) (A) và 2-[(1R)-1-(2-aminoetyl)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit (20 mg, 5,10%) (B) ở dạng các chất rắn màu trắng. (A): 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,60 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,06 - 7,92 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H, s (br)), 7,24 (1H, t), 6,98 - 6,85 (2H, m), 6,80 (1H, ddd), 5,01 - 4,86 (1H, m), 4,82 (1H, dd), 4,48 (1H, d), 4,02 - 3,80 (4H, m), 3,76 (3H, s), 3,43 - 3,33 (2H, m), 2,46 - 2,35 (1H, m), 2,27 (1H, s), 2,17 - 2,02 (1H, m), 1,94 (1H, dt), 1,89 - 1,77 (2H, m), 1,63 - 1,43 (2H, m), 1,36 (3H, d) (không quan sát thấy tín hiệu của NH_2 và giả sử chồng lấn với các pic của nước hoặc DMSO). LCMS: [M+H]+ = 579. (B): 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,60 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,09 - 7,92 (2H, m), 7,75 (1H, d), 7,60 (1H, s (br)), 7,23 (1H, t), 6,97 - 6,84 (2H, m), 6,79 (1H, ddd), 5,00 - 4,81 (2H, m), 4,46 (1H, d), 4,03 - 3,80 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,48 - 3,34 (2H, m), 2,47 - 2,37 (1H, m), 2,36 - 2,21 (1H, m), 2,19 - 2,05 (1H, m), 2,03 - 1,89 (1H, m), 1,90 - 1,74 (2H, m), 1,61 - 1,43 (2H, m), 1,37 (3H, d) (không quan sát thấy tín hiệu của NH_2 và giả sử chồng lấn với các pic của nước hoặc DMSO). LCMS: [M+H]+ = 579.

Ví dụ 611, 612 và 613: 2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit





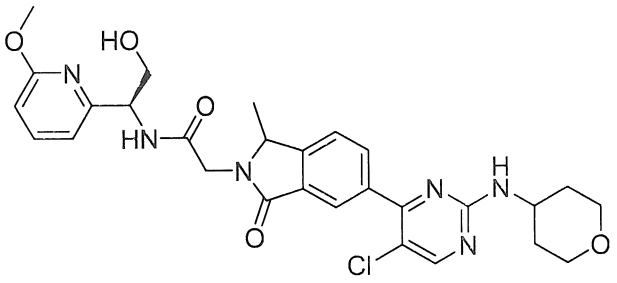


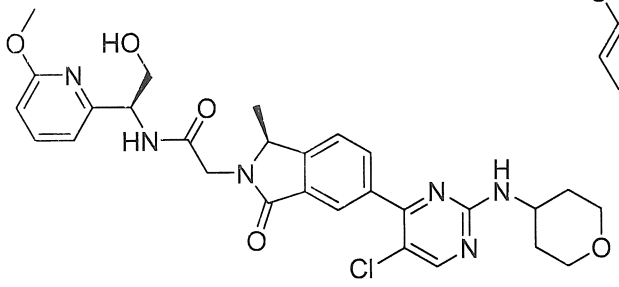
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 590. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,53 (d, 0,5H), 8,51 (d, 0,5H), 8,45 (s, 1H), 8,05 – 7,95 (m, 2H), 7,82 – 7,72 (m, 1H), 7,62 (s (br), 0,5H), 7,61 (s (br), 0,5H), 7,24 (m, 1H), 6,92 - 6,83 (m, 2H), 6,84 – 6,77 (m, 1H), 4,94 -4,90 (m, 1H), 4,88- 4,80 (m, 1H), 4,78 (q, 0,5H), 4,73 (q, 0,5H), 4,49 (d, 0,5H), 4,46 (d, 0,5H), 4,04 (d, 0,5H), 4,03 (d, 0,5H), 3,97- 3,82 (m, 3H), 3,76 (s, 1,5H), 3,75 (s, 1,5H), 3,63 -3,52 (m, 2H), 3,44 – 3,36 (m, 2H), 1,90 -1,80 (m, 2H), 1,5- 1,47 (m, 2H), 1,46 (d, 1,5H), 1,44 (d, 1,5H). LCMS: [M+H]+ = 566. Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC điều chế (Acquity, phương pháp bazơ, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 µm, cột 19x50 mm, MeCN 25% trong NH_4HCO_3 10mM). Các phân đoạn chữa mỗi chất đồng phân lập thể được gom riêng và cô trong chân không. Hòa tan các phần cặn trong DCM và thêm nước vào. Tách các lớp này ra qua cartidge tách pha và làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và cô trong chân không thu được :

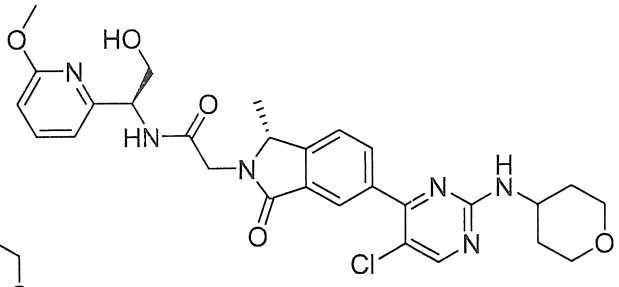
2-((S)-5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-metyl-3-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl)axetamit (0,0073 g, 0,013 mmol, hiệu suất 6,72%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,51 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 – 7,96 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,61 (s (br), 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,94 – 6,86 (m, 2H), 6,80 (ddd, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,87 – 4,81 (m, 1H), 4,78 (q, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,98 – 3,81 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,61 – 3,53 (m, 2H), 3,41 – 3,35 (m, 2H), 1,90 – 1,79 (m, 2H), 1,59 – 1,47 (m, 2H), 1,45 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 566

và 2-((R)-5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-metyl-3-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl)axetamit (0,0082 g, 0,014 mmol, hiệu suất 7,55%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,54 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 – 8,01 (m, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,94 – 6,87 (m, 2H), 6,86 – 6,78 (m, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,90 – 4,79 (m, 1H), 4,72 (q, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,97 – 3,83 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,62 – 3,53 (m, 2H), 3,44 – 3,35 (m, 2H), 1,90 – 1,77 (m, 2H), 1,60 – 1,47 (m, 2H), 1,44 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 566

Ví dụ 614, 615 và 616: 2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]axetamit







Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 590. 1H NMR (DMF-d7) δ: 8,47 – 8,35 (m, 2H), 8,04 – 7,95 (m, 2H), 7,77 (d, 0,5H), 7,76 (d, 0,5H), 7,66 (dd, 0,5H), 7,65 (dd, 0,5H), 7,61 (s (br), 0,5H), 7,60 (s (br), 0,5H), 6,95 (d, 0,5H), 6,94 (d, 0,5H), 6,68 (d, 0,5H), 6,67 (d, 0,5H), 4,91 – 4,70 (m, 3H), 4,52 (d, 0,5H), 4.,49 (d, 0,5H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 3,97 – 3,83 (m, 3H), 3,82 (s, 1,5H), 3,81 (s, 1,5H), 3,78 – 3,62 (m, 2H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,58 – 1,42 (m, 5H). LCMS: [M+H]+ = 567.

Các chất đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC điều chế (Acquity, phương pháp bazơ, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 µm, cột 19x50 mm, MeCN 25% trong NH_4HCO_3 10mM). Các phân đoạn chữa mỗi chất đồng phân lập thể được gom riêng và cô trong chân không. Hòa tan các phần cặn trong DCM và thêm nước vào. Tách các lớp này ra qua cartidge tách pha và làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và cô trong chân không thu được:

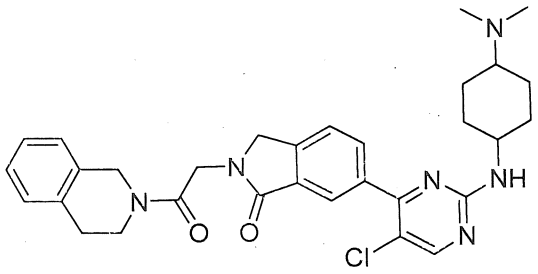
2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]axetamit (0,0089 g, 0,016 mmol, hiệu suất 7,79%). 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,45 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,03 – 7,97 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 6,95 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,91 – 4,77 (m, 3H), 4,50 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,98 – 3,84 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,80 –

3,65 (m, 2H), 3,43 – 3,35 (m, 2H), 1,89 – 1,80 (m, 2H), 1,58 – 1,49 (m, 2H), 1,47 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 567.

Và 2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]axetamit

(0,0108 g, 0,019 mmol, hiệu suất 9,45%). 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,45 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,88 – 4,82 (m, 1H), 4,76 (q, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 3,98 – 3,84 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,79 – 3,62 (m, 2H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 1,92 – 1,78 (m, 2H), 1,60 – 1,47 (m, 2H), 1,45 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 567.

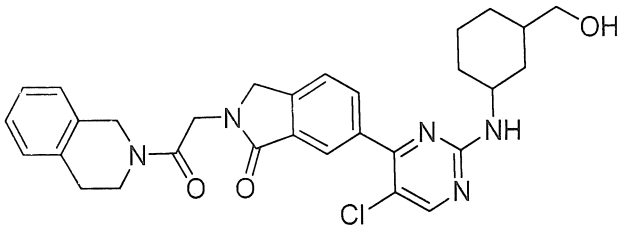
Ví dụ 617: 6-(5-clo-2-{[4-(dimetylamino)xyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Gia nhiệt hỗn hợp gồm 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (chế phẩm 128, 0,1 g, 0,221 mmol), N1,N1-dimetylxyclohexan-1,4-diamin (0,047 g, 0,331 mmol) và DIPEA (0,077 ml, 0,441 mmol) trong dioxan:EtOH tỷ lệ 1:1 (1,5 mL) ở 80°C qua đêm. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Pha loãng chất rắn này bằng EtOAc và chuyển vào phễu tách. Thêm $NaHCO_3$ vào và chiết sản phẩm thô bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, NH_3 1%:MeOH 0 -10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,048 g, 38,5%) ở dạng chất rắn màu nâu vàng nhợt. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, VT T=350K) δ: 8,39 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,01 (ddd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 4,69 (s (br), 2H), 4,61 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,95 (m, 0,7H), 3,63-3,81 (m, 2,5H), 2,91 (m (br), 2H), 2,23 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,13-2,21 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 1,72-1,89 (m, 3,5H), 1,48-1,66 (m, 2,5H), 1,24-1,39 (m, 2H). (lưu ý: các chất đồng phân hình học chỉ bị

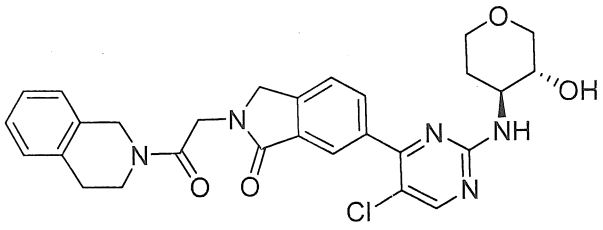
phân giải một phần bởi VT cũng như sự có mặt của các chất đồng phân lập thể, mà gây khó khăn cho việc ghép gán: một số tín hiệu có thể bị chập lại quá mức/hoặc bị chồng lấn với tín hiệu H_2O/HDO khiến cho số đếm hydro là lớn hơn). LC-MS: [M+H]+ = 559,1.

Ví dụ 618: 6-(5-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)xyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



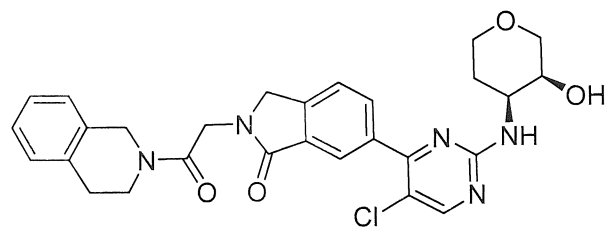
Gia nhiệt hỗn hợp gồm 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (chế phẩm 128, 0,2 g, 0,441 mmol), (3-aminoxyclohexyl)metanol (0,086 g, 0,662 mmol) và DIPEA (0,154 ml, 0,882 mmol) trong dioxan:EtOH tỷ lệ 1:1 (2 mL) ở 80°C qua đêm. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó cô trong chân không. Pha loãng chất rắn này bằng EtOAc và chuyển vào phễu tách. Thêm nước vào và chiết sản phẩm thô bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$). Gom sản phẩm thô thu được trong thí nghiệm 1360-53 lại và hấp phụ hỗn hợp này trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký trên thiết bị Companion (cột Grace 24g, gradien DCM:MeOH 100%-95%) thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,078 g, 25,1%) ở dạng chất rắn màu nâu vàng nhợt. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, VT T=350K) δ: 8,39 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,12 (d (br), 1H), 4,69 (m (br), 2H), 4,61 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,11 (t, 1H), 3,69-3,82 (m, 3H), 3,21-3,34 (m, 2H), 3,06 (s, 6H), 3,06 (m (br), 1H), 2,91 (m, (br), 2H), 1,93-2,08 (m, 2H), 1,67-1,82 (m, 2H), 1,45-1,56 (m, 1H), 1,16-1,39 (m, 3H), 0,93-1,04 (dd, 1H), 0,86 (ddd, 1H) (lưu ý: các chất đồng phân hình học chỉ bị phân giải một phần bởi VT cũng như sự có mặt của các chất đồng phân lập thể gây khó khăn cho việc chỉ định và một số tín hiệu có thể bị chập lại quá mức /hoặc bị chồng lấn với tín hiệu H_2O/HDO khiến cho số đếm hydro là lớn hơn). LC-MS: [M+H]+ = 546

Ví dụ 619: (Trans) 6-(5-clo-2-{[(3R,4S)-3-hydroxyoxan-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Thêm DIPEA (128 µl, 0,731 mmol) vào thể huyền phù được khuấy chứa 6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (chế phẩm 128, 120 mg, 0,244 mmol) và (trans)-4-aminooxan-3-ol (raxemic) (73,5 mg, 0,609 mmol) trong dioxan/EtOH (1:1) (2,7 mL, 0,1 M). Gia nhiệt phản ứng này đến 80°C và khuấy dung dịch màu nâu thu được qua đêm. Thêm phần bổ sung (trans)-4-aminooxan-3-ol (raxemic) (14,26 mg, 0,122 mmol) vào và gia nhiệt lại phản ứng này đến 80°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, loại bỏ dung môi trong chân không. Làm phân bố phần cặn thô giữa EtOAc (20 ml) và nước (20 mL). Tách các lớp này ra và chiết pha nước này bằng EtOAc (2 x 20 mL). Gộp các dịch chiết hữu cơ lại và rửa bằng HCl 1M (1 x 100 mL), nước muối (1 x 100 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được gôm màu vàng/nâu. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0-5% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (79 mg, 58,9%) là chất rắn màu vàng nhợt. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,43 (1H, s), 8,07 - 8,02 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,50 (1H, s (br)), 7,26 - 7,17 (4H, m), 4,93 (1H, d), 4,76 (1H, s), 4,62 (1H, s), 4,59 (4H, m), 3,79 (4H, dq), 3,69 (1H, t), 3,49 (1H, tt), 3,29 (1H, s (br)), 3,04 (1H, dd), 2,93 (1H, t), 2,81 (1H, t), 1,94 (1H, br d), 1,49 (1H, qd). LC-MS : [M+H]+ =534.

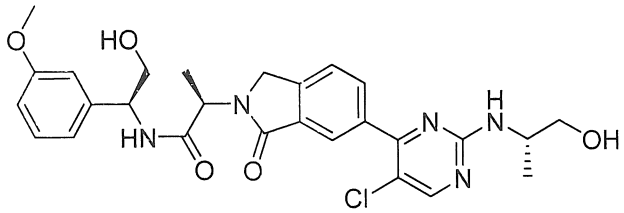
Ví dụ 620: (Cis) 6-(5-clo-2-{[(3S,4S)-3-hydroxyoxan-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 619 (HCl). 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,46 (1H, s), 8,08 - 8,01 (1H, m), 7,99 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,29 - 7,13 (4H, m), 7,00 (1H, s), 4,89 (1H, d), 4,76 (1H, s), 4,64 - 4,55 (5H, m), 3,99

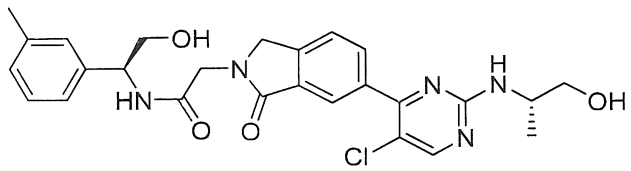
(1H, dddd), 3,85 - 3,65 (5H, m), 3,51 - 3,35 (2H, m), 2,93 (1H, t), 2,81 (1H, t), 1,98 - 1,84 (1H, m), 1,67 - 1,55 (1H, m). LC-MS : [M+H]+ =534.

Ví dụ 621: (2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit



Khuấy hỗn hợp gồm (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl)propanamit (chế phẩm 352, 120 mg, 0,215 mmol), DIPEA (94 µl, 0,539 mmol) và (S)-2-aminopropan-1-ol (24,27 mg, 0,323 mmol), trong 1,4-dioxan (2ml) và gia nhiệt ở 70°C trong 24 giờ, và sau đó để ở nhiệt độ môi trường trong 4 ngày. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 4 g, EtOAc 100%). Thu lấy các phân đoạn tinh khiết và nghiền phần cặn dietyl ete tạo ra chất rắn, thu lấy chất rắn này bằng cách lọc (90 mg). Hòa tan chất rắn này trong MeOH và nạp vào cột đã nhồi SCX. Rửa cột bằng MeOH và pha loãng hợp chất bằng NH_3 1%/MeOH. Cô dung dịch tạo thành trong chân không và nghiền lại phần cặn với ete. Lọc kết tủa tạo thành, làm khô, thu được hợp chất nêu tại đề mục (69 mg, 59,3%) là chất rắn không màu. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,18 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,7 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,15 (1H, d), 6,83 (2H, m), 6,72 (1H, d), 5,69 (1H, s), 5,06 (1H, m), 4,99 (1H, m), 4,72 (1H, d), 4,42 (1H, d), 4,09 (1H, m), 3,75-3,55 (7H, m), 1,44 (3H, d), 1,19 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 540

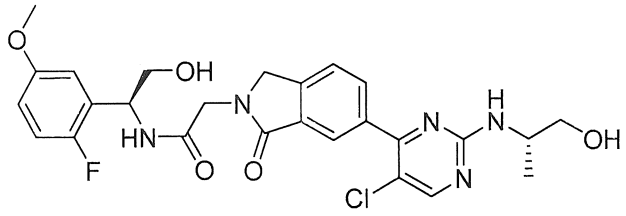
Ví dụ 622: 2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit



Gia nhiệt hỗn hợp gồm (S)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-(2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)axetamit (chế phẩm 353, 0,18 g, 0,382 mmol), DIPEA

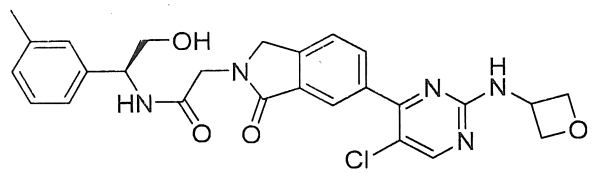
(0,133 ml, 0,764 mmol), và (S)-2-aminopropan-1-ol (0,041 g, 0,542 mmol) trong EtOH:dioxan tỷ lệ 1:1 (3 mL) ở 80°C trong môi trường khí nitơ qua đêm. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Cho phần cặn phân bố giữa DCM và nước và tách các lớp này ra bằng cartridge tách pha. Làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0 – 7% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,016 g, 8,05%) là chất rắn màu trắng sau khi nghiền và làm bay hơi từ Et_2O. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,53 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,16 - 7,02 (m, 3H), 4,91 (t, 1H), 4,84 (q, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,98 (p, 1H), 3,56 (t, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,34 - 3,29 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,14 (d, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 510.

Ví dụ 623: 2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 617. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,61 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,29 (s (br), 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,89 - 6,79 (m, 1H), 5,15 (td, 1H), 5,05 (t, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,62 - 3,44 (m, 3H), 3,34 - 3,28 (m, 1H), 1,14 (d, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 544.

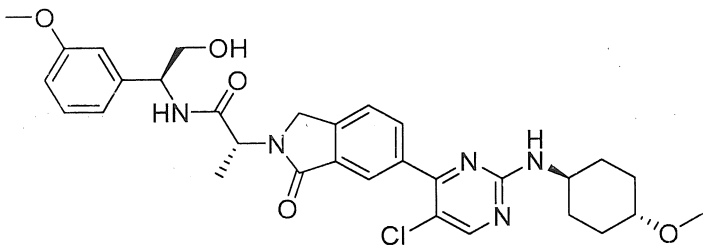
Ví dụ 624: 2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit



Gia nhiệt hỗn hợp gồm (S)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-(2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)axetamit (chế phẩm 353, 0,17 g, 0,361 mmol), DIPEA

(0,133 ml, 0,764 mmol), oxetan-3-amin (0,038 ml, 0,382 mmol) và DMF (0,2 mL) trong EtOH:dioxan tỷ lệ 1:1 (3 mL) ở 80°C trong môi trường khí nitơ qua đêm. Thêm oxetan-3-amin (0,038 ml, 0,382 mmol) và DIPEA (0,067 ml, 0,382 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong môi trường khí nitơ qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và chuyển vào phễu tách. Thêm HCl 1N vào và chiết sản phẩm thô bằng EtOAc, sau đó DCM. Rửa cả hai dịch chiết bằng $NaHCO_3$, nước muối, sau đó gom lại và cô trong chân không. Tạo huyền phù phần cặn trong DCM:MeOH và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0-5% trong DCM) thu được chất rắn màu trắng. Tạo huyền phù sản phẩm này trong DCM và chuyển vào phễu tách. Thêm HCl 1N vào và chiết sản phẩm này bằng DCM. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$, sau đó nước muối. Gia nhiệt thể huyền phù mịn thu được, làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,026 g, 13,27%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,53 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 (s (br), 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,15 - 7,01 (m, 3H), 4,97 - 4,88 (m, 2H), 4,83 (td, 1H), 4,76 (dd, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,54 (dd, 2H), 4,32 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 2H), 2,29 (s, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 508.

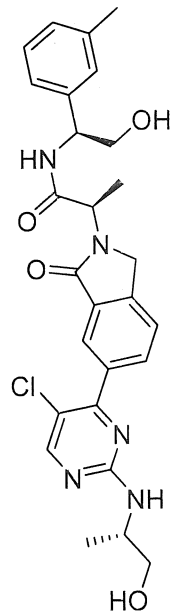
Ví dụ 625: (2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

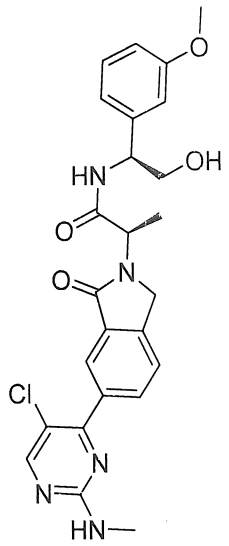
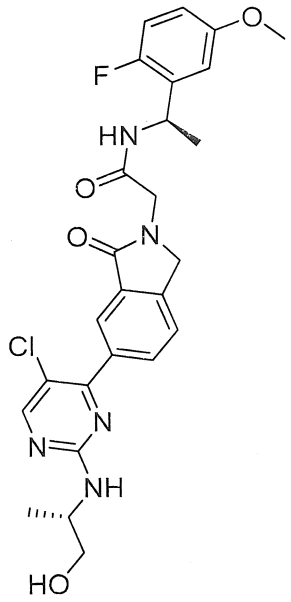


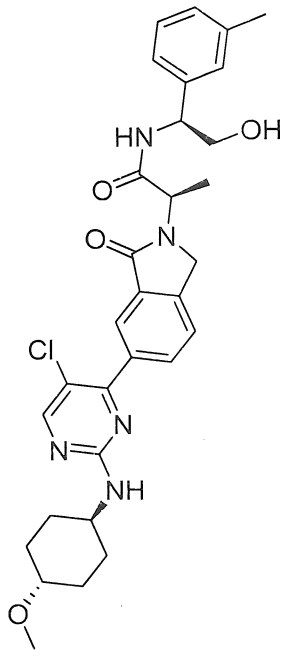
Gia nhiệt hỗn hợp gồm (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl)propanamit (chế phẩm 352, 0,1 g, 0,199 mmol), DIPEA (0,070 ml, 0,399 mmol) và trans 4-metoxyxyclohexanamin (0,039 g, 0,299 mmol) (0,024 ml, 0,232 mmol) trong EtOH:dioxan tỷ lệ 1:1 (1 mL) ở 80°C trong môi trường khí nitơ qua đêm. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong EtOAc và chuyển vào phễu tách. Thêm HCl 1N vào và chiết sản phẩm thô bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$, nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm

thô này bằng phương pháp sắc ký trên thiết bị Companion (cột 12 g, MeOH 0- 5% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,06g, 050,1%) là chất rắn màu trắng sau khi nghiền và làm bay hơi từ Et_2O. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,56 (d, 1H), 8,44 (s (br), 1H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,52 (s (br), 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 2H), 6,83 - 6,76 (m, 1H), 5,06 - 4,96 (m, 1H), 4,89 (t, 1H), 4,85 - 4,80 (m, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 - 3,63 (m, 1H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 4H), 1,45 (d, 3H), 1,39 - 1,13 (m, 4H). LCMS: [M+H]+ = 594.

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 625, từ diclopyrimidin thích hợp

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
626		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl] propanamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,55 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,29 (s (br), 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 3H), 5,01 (td, 1H), 4,88 (t, 1H), 4,84 - 4,67 (m, 3H), 4,60 (d, 1H), 4,04 - 3,92 (m, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 3H), 3,35 - 3,29 (m, 1H - bị chồng lấn với pic của nước), 2,30 (s, 3H), 1,43 (d, 3H), 1,14 (d, 3H).	524

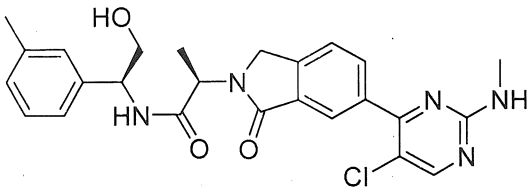
627 a)		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,57 (d, 1H), 8,44 (s (br), 1H), 8,05 (s (br), 1H), 7,99 (s (br), 1H), 7,75 (d, 1H), 7,51 (s (br), 1H), 7,30 - 7,19 (m, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 5,01 (td, 1H), 4,89 (t, 1H), 4,85 - 4,80 (m, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,61 - 3,49 (m, 2H), 2,84 (d, 3H), 1,45 (d, 3H).	496
628		2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)etyl]axetamit	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,67 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,06 - 7,98 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,29 (br. s, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,87 - 6,77 (m, 1H), 5,15 (p, 1H), 4,69 (t, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,99 (td, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,48 (dt, 1H), 3,34 - 3,30 (m, 1H), 1,36 (d, 3H), 1,14 (d, 3H).	528

629 b)		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,55 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,09 - 8,02 (1H, m), 7,74 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,21 (1H, t), 7,14 - 6,99 (3H, m), 5,00 (1H, q), 4,88 (1H, t), 4,84 - 4,72 (3H, m), 4,60 (1H, d), 3,77 - 3,60 (1H, m), 3,58 - 3,49 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,16 - 3,03 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,06 - 1,88 (4H, m), 1,43 (3H, d), 1,39 - 1,26 (2H, m), 1,26 - 1,13 (2H, m).	578

a) lọ vi sóng Biotage gắn kín được sử dụng trong trường hợp này

b) Phản ứng này được tiến hành trong dioxan ở 80°C trong trường hợp này

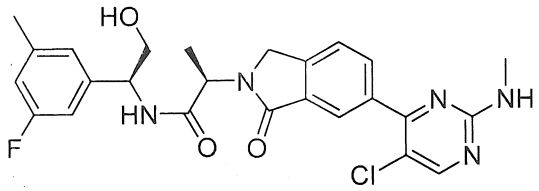
Ví dụ 630: (2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit



Gia nhiệt hỗn hợp gồm (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)propanamit (hỗn hợp có tỷ lệ 2:1 với (R)-2-(6-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)oxy)-5-clopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)propanamid) (chế phẩm 355, 0,147 g, 0,284 mmol), DIPEA (0,198 ml, 1,136 mmol) và metylamin hydroclorua (38 mg, 0,568 mmol) trong EtOH:dioxan tỷ lệ 1:1 (1 mL) ở 80°C trong lọ nhỏ vi sóng Biotage gắn kín trong 3 ngày. Để nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Cho phần cặn

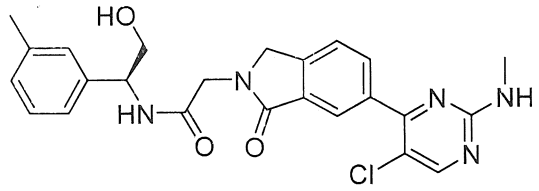
phân bố giữa DCM và nước và tách các lớp này ra bằng cartridge tách pha. Làm khô lớp hữu cơ ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Các sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 4 g, MeOH 0- 4% trong DCM thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,039 g, 28,3%) là chất rắn màu trắng sau khi nghiền và làm bay hơi từ Et_2O. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,55 (d, 1H), 8,45 (s (br), 1H), 8,05 (s (br), 1H), 7,99 (s (br), 1H), 7,75 (d, 1H), 7,51 (s (br), 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,14 - 7,01 (m, 3H), 5,01 (td, 1H), 4,88 (t, 1H), 4,83 - 4,76 (m, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 3,66 - 3,47 (m, 2H), 2,84 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,43 (d, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 480.

Ví dụ 631: (2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 630. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,57 (d, 1H), 8,45 (s (br), 1H), 8,05 (s (br), 1H), 7,99 (s (br), 1H), 7,75 (d, 1H), 7,51 (s (br), 1H), 6,93 (dd, 3H), 5,00 (td, 1H), 4,94 (t, 1H), 4,86 - 4,79 (m, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 2H), 2,84 (d, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,44 (d, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 498.

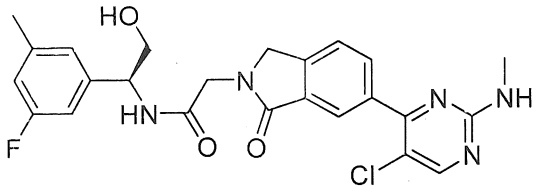
Ví dụ 632: 2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit



Thêm TBTU (96 mg, 0,300 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá được khuấy chứa axit 2-(6-(5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)axetic (chế phẩm 351, 70 mg, 0,200 mmol), (S)-2-amino-2-(m-tolyl)etanol hydroclorua (41,3 mg, 0,220 mmol) và trietylamin (111 µl, 0,799 mmol) trong DMF (2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó pha loãng bằng EtOAc (30 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước (30 mL), NH_4Cl (30 mL) và nước muối (3 x

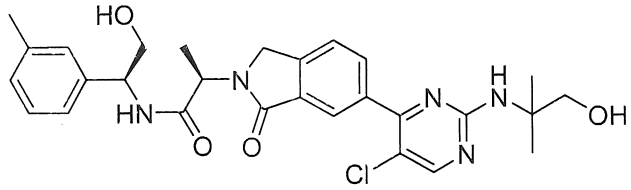
30 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được chất rắn màu trắng (100 mg). Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0-6% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (31 mg, 32,1%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6) δ 8,52 (1H, d), 8,44 (1H, s (br)), 8,12 - 7,88 (2H, m), 7,73 (1H, d), 7,50 (1H, s (br)), 7,20 (1H, t), 7,16 - 7,08 (2H, m), 7,08 - 7,02 (1H, m), 4,90 (1H, dd), 4,83 (1H, ddd), 4,59 (2H, s), 4,31 (1H, d), 4,26 (1H, d), 3,62 - 3,50 (2H, m), 2,83 (3H, d), 2,29 (3H, s). LC-MS : [M+H]+ = 466.

Ví dụ 633: 2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 632. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,54 (1H, d), 8,44 (1H, s (br)), 8,11 - 7,91 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,50 (1H, s (br)), 7,05 - 6,81 (3H, m), 4,95 (1H, dd), 4,85 (1H, ddd), 4,59 (2H, s), 4,32 (1H, d), 4,27 (1H, d), 3,63 - 3,48 (2H, m), 2,83 (3H, d), 2,30 (3H, s). LC-MS : [M+H]+ = 484.

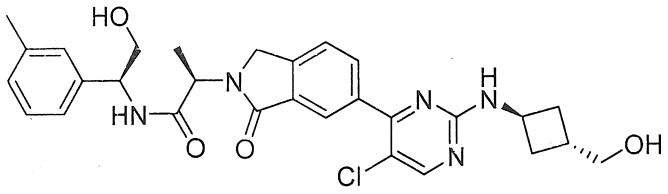
Ví dụ 634: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit



Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)propanamit với (R)-2-(6-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)oxy)-5-clopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)propanamit (5:1) (chế phẩm 355, 0,1 g, 0,206 mmol), DIPEA (0,108 ml, 0,618 mmol), và 2-amino-2-metylpropan-1-ol (0,037 g, 0,412 mmol) trong EtOH:dioxan tỷ lệ 1:1 (2 mL) ở 80°C trong môi trường khí nitơ qua đêm. Thêm phần bổ sung 2-amino-2-metylpropan-1-ol (0,037 g, 0,412 mmol) và DIPEA (0,144 ml, 0,824

mmol) và khuấy hỗn hợp này ở 80°C qua đêm. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Cho phần cặn phân bố giữa EtOAc và NH4Cl và tách các lớp này ra. Chiết sản phẩm thô bằng EtOAc và rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước, $NaHCO_3$, nước muối, làm khô (MgSO4) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký trên thiết bị Companion (cột 12 g, DCM:MeOH gradien 100%-95%) thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,036 g, 32,5%) là chất rắn không màu sau khi nghiền và làm bay hơi từ Et_2O. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,56 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,14 - 7,01 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 5,01 (q, 1H), 4,92 - 4,72 (m, 4H), 4,60 (d, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,43 (d, 3H), 1,33 (s, 6H). LC-MS : [M+H]+ = 538.

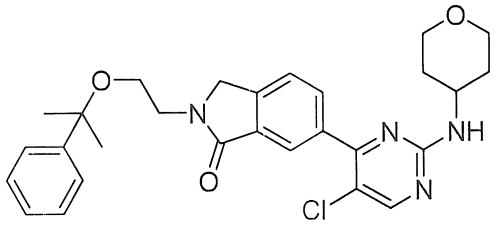
Ví dụ 635: (2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit



Gia nhiệt hỗn hợp gồm hợp chất (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)propanamit với (R)-2-(6-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)oxy)-5-clopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)propanamit (5:1) (chế phẩm 355, 0,1 g, 0,206 mmol), DIPEA (0,108 ml, 0,618 mmol), và trans-3-aminoxyclobutyl)metanol hydroclorua (0,057 g, 0,412 mmol) trong EtOH:dioxan tỷ lệ 1:1 (2 mL) ở 80°C trong môi trường khí nitơ qua đêm. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Cho phần cặn phân bố giữa EtOAc và NH4Cl và tách các lớp này ra. Chiết sản phẩm thô bằng EtOAc và rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước, NaHCO3, nước muối, làm khô (MgSO4) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký trên thiết bị Companion (cột 12 g, DCM:MeOH gradien 100%-95%) thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,061 g, 0,111 mmol, hiệu suất 53,8%) là chất rắn không màu sau khi nghiền và làm bay hơi từ Et2O. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,56 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,91 (s (br), 1H), 7,75 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,14 – 7,01 (m, 3H), 5,01 (q, 1H), 4,89 (t, 1H), 4,85 – 4,70 (m, 2H), 4,64 – 4,54 (m, 2H), 4,35 (m (br),

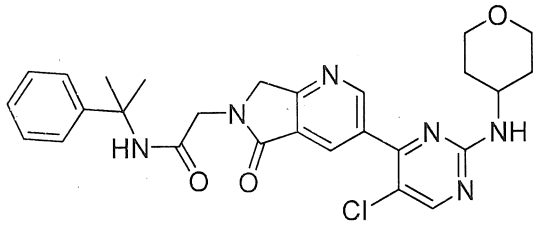
1H), 3,58 – 3,49 (m, 2H), 3,50 – 3,39 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,29 – 2,18 (m, 1H), 2,17 – 2,00 (m, 4H), 1,43 (d, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 550.

Ví dụ 636: 6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(2-phenylpropan-2-yl)oxy]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Được điều chế theo quy trình trong ví dụ 102. Phản ứng này được tiến hành trong EtOH:dioxan hồi lưu ở 90°C qua đêm. Thêm oxan-4-amin (0,050 mL, 0,483 mmol) và DIPEA (0,100 mL, 0,573 mmol) bổ sung và làm hồi lưu hỗn hợp qua đêm. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,45 (1H, s), 8,02 - 7,93 (2H, m), 7,74 (1H, d), 7,65 - 7,57 (1H, m), 7,35 - 7,27 (2H, m), 7,22 - 7,16 (3H, m), 4,61 (2H, s), 3,99 - 3,90 (1H, m), 3,86 (2H, d), 3,66 (2H, t), 3,42 - 3,33 (4H, m), 1,85 (2H, d), 1,58 - 1,49 (2H, m), 1,45 (6H, s). LC-MS: $[M+H]^+$ = 507.

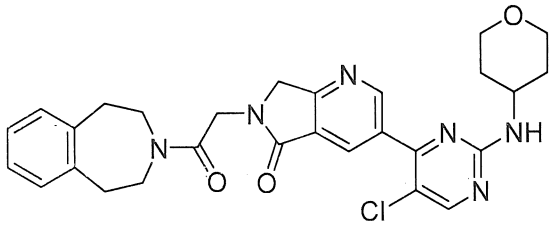
Ví dụ 637: 2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)axetamit



Thêm trietylamin (0,075 mL, 0,538 mmol), 2-phenylpropan-2-amin (0,030 mL, 0,209 mmol) và T3P (50% trọng lượng trong EtOAc) (0,160 mL, 0,269 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)axetic (chế phẩm 9, 0,080 g, 0,178 mmol) trong DMF (2,0 mL, 25,8 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 4,5 giờ thêm 2-phenylpropan-2-amin (15 µL), trietylamin (35 µL) và T3P (50% trọng lượng trong EtOAc) (80µL) bổ sung vào. Sau tổng thời gian 6 giờ 45 phút cho hỗn hợp phản ứng này phân bố giữa DCM (20 mL) và nước (20 mL). Tách các lớp này ra. Thêm $NaHCO_3$ (khoảng 5 mL) vào phân đoạn nước và sau đó chiết phân đoạn nước này bằng DCM (2 x 20 mL). Lọc các dịch

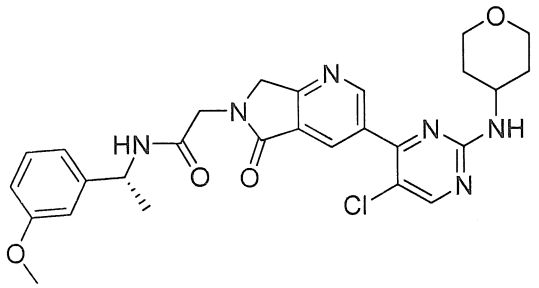
chiết hữu cơ gom lại qua cartridge tách pha và sau đó cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (SiO_2, MeOH 0-5% trong DCM) thu được sản phẩm thô này. Hòa tan sản phẩm thô này trong DCM (5 mL) và rửa bằng NH_4Cl (2 x 5 mL) và nước muối (2 x 5 mL). Lọc phân đoạn hữu cơ này qua cartridge tách pha và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn màu trắng (13 mg, 13%). 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,10 - 9,02 (1H, m), 8,48 (1H, s), 8,42 - 8,36 (2H, m), 7,70 (1H, s (br)), 7,38 - 7,33 (2H, m), 7,29 (2H, dd), 7,22 - 7,11 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,29 (2H, s), 3,98 - 3,80 (3H, m), 3,38 (2H, t), 1,84 (2H, br. d), 1,58 (6H, s), 1,55 - 1,44 (2H, m). LC-MS : [M+H]+ = 521.

Ví dụ 638: 3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)etyl]-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on



Thêm trietylamin (0,080 mL, 0,574 mmol) tiếp theo là T3P (50% trọng lượng trong EtOAc) (0,180 mL, 0,302 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)axetic (chế phẩm 9, 0,081 g, 0,181 mmol) và 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin (0,041 g, 0,279 mmol) trong DMF (2,0 mL, 25,8 mmol) và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Thêm nước (5 mL) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Lọc chất rắn tạo thành và rửa bằng nước (3 x 10 mL). Hòa tan chất rắn này trong DCM (30 mL) và sau đó rửa bằng NH_4Cl (10 mL) và nước muối (3 x 10 mL). Lọc phân đoạn hữu cơ này qua cartridge tách pha và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong EtOAc (20 mL) và rửa bằng nước muối (4 x 20 mL). Làm khô phân đoạn hữu cơ này ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,052 g, 51,9%) là chất rắn màu be. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,10 (1H, d), 8,49 (1H, s), 8,42 (1H, d), 7,72 (1H, br. s), 7,23 - 7,10 (4H, m), 4,60 (4H, d), 3,99 - 3,81 (3H, m), 3,70 - 3,55 (4H, m), 3,39 (2H, t), 3,02 - 2,93 (2H, m), 2,90 - 2,82 (2H, m), 1,85 (2H, br. d), 1,53 (2H, qd). LC-MS : [M+H]+ = 533

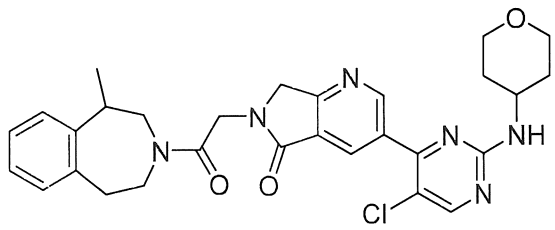
Ví dụ 639: 2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 638.

1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,09 (1H, s), 8,58 (1H, d), 8,49 (1H, s), 8,40 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,27 - 7,20 (1H, m), 6,92 - 6,85 (2H, m), 6,83 - 6,74 (1H, m), 4,94 (1H, p), 4,64 (2H, s), 4,28 (2H, s), 3,93 (1H, br. s), 3,86 (2H, br. d), 3,75 (3H, s), 3,39 - 3,32 (2H, m), 1,84 (2H, br. d), 1,52 (2H, qd), 1,37 (3H, d).). LC-MS : [M+H]+ = 537.

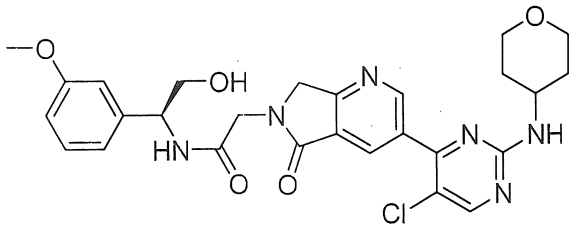
Ví dụ 640: 3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-[2-(1-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)-2-oxoetyl]-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on



Thêm trietylamin (0,080 mL, 0,574 mmol) tiếp theo là T3P (50% trọng lượng trong EtOAc) (0,180 mL, 0,302 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)axetic (chế phẩm 9, 0,085 g, 0,189 mmol) và 1-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin (0,056 g, 0,278 mmol) trong DMF (2,0 mL, 25,8 mmol) và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Thêm nước (5 mL) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút và sau đó lọc và rửa bằng nước (3 x 10 mL). Axit hóa dịch lọc bằng NH_4Cl và chiết bằng DCM (3 x 50 mL). Hòa tan chất rắn này bằng DCM và gom với các dịch chiết DCM khác. Rửa các phân đoạn DCM được gom lại bằng nước muối (3 x 50 mL), lọc bằng cartridge tách pha và sau đó cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong EtOAc (30 mL) và rửa bằng nước muối (5 x 20 mL) sau đó làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm còn lại gôm màu vàng (78 mg). Tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc ký (SiO_2,

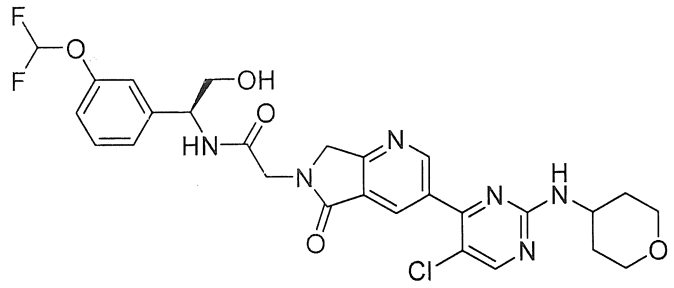
cột 12 g, (MeOH 3% trong DCM) 0 - 100% trong DCM), sau đó tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế pha đảo (Waters XSelect CSH C18 OBD, 130Å, 5 µm, cột 19 mm X 50 mm, sử dụng gradien axetonitril 25 đến 55% trong nước với axit fomic 0,1% cả hai ở tốc độ dòng 28 ml/phút làm chất rửa giải). Gom các phân đoạn sạch lại và cô để loại bỏ hầu hết axetonitril. Sấy đông khô phần cặn thu được hợp chất nêu tại đề mục (32,3 mg, 70,3%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz, 90°C) δ 9,12 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,40 (1H, d), 7,29 (1H, d), 7,19 - 7,08 (4H, m), 4,60 - 4,40 (4H, m), 4,03 - 3,48 (8H, m), 3,42 (2H, td), 3,24 (2H, s (br)), 1,93 - 1,86 (2H, m), 1,67 - 1,53 (2H, m), 1,29 (3H, s (br)). LC-MS : [M+H]+ = 547.

Ví dụ 641: 2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 95. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,09 (1H, s), 8,55 (1H, d), 8,49 (1H, s), 8,41 (1H, d), 7,71 (1H, s (br)), 7,23 (1H, t), 6,93 - 6,85 (2H, m), 6,81 (1H, ddd), 4,92 (1H, t), 4,86 (1H, q), 4,64 (2H, s), 4,39 - 4,23 (2H, m), 3,99 - 3,80 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,62 - 3,51 (2H, m), 3,39 - 3,34 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,52 (2H, qd). LC-MS : [M+H]+ = 553.

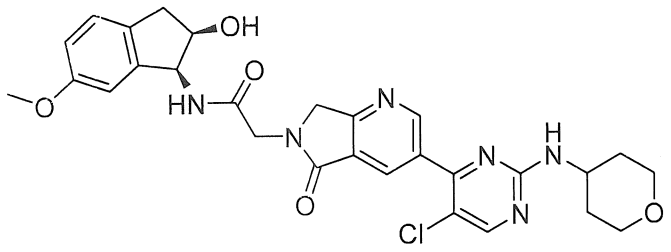
Ví dụ 642: 2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-[3-(diflometoxy)phenyl]-2-hydroxyetyl]axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 95. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,09 (1H, s), 8,61 (1H, d), 8,49 (1H, s), 8,41 (1H, d), 7,71 (1H, br. s), 7,43 - 7,33 (1H, m), 7,26 - 7,16 (2H, m), 7,14 (1H, d), 7,08 - 7,01 (1H, m), 4,98

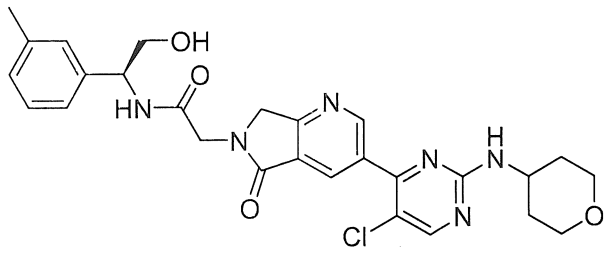
(1H, t), 4,90 (1H, q), 4,64 (2H, s), 4,40 - 4,22 (2H, m), 3,99 - 3,80 (3H, m), 3,64 - 3,53 (2H, m), 3,39 - 3,34 (2H, m), 1,84 (2H, br d), 1,52 (2H, qd). LCMS: [M+H]+ = 589.

Ví dụ 643: 2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-6-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 407. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9,11 (1H, d), 8,50 (1H, s), 8,43 (1H, d), 8,29 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,14 (1H, d), 6,81 - 6,75 (2H, m), 5,19 (1H, dd), 5,04 (1H, d), 4,72 (2H, s), 4,47 - 4,40 (3H, m), 3,99 - 3,83 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,43 - 3,35 (2H, m), 2,98 (1H, dd), 2,74 (1H, d), 1,90 - 1,80 (2H, m), 1,60 - 1,47 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 603.

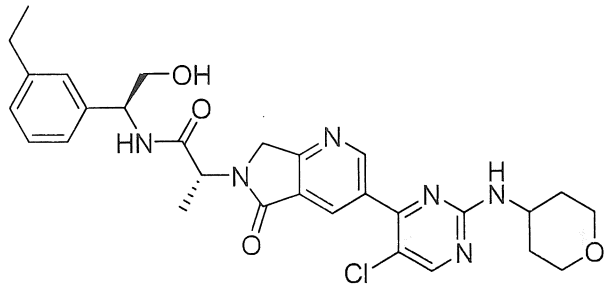
Ví dụ 644: 2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit



Thêm HATU (77 mg, 0,202 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa axit 2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)axetic (chế phẩm 9, 68 mg, 0,135 mmol), (S)-2-amino-2-(m-tolyl)etanol hydroclorua (27,8 mg, 0,148 mmol) và trietylamin (56,3 µl, 0,404 mmol) trong DMF (1,4 mL) trong môi trường khí nitơ. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, sau đó pha loãng bằng EtOAc (30 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước (30 mL) và nước muối (3 x 30 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không thu được cặn màu vàng. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, MeOH 0-10% trong DCM) thu được chất rắn màu be (58 mg). Nạp sản phẩm này vào cột đã nhồi SCX

(0,5 g) trong MeOH/DCM. Rửa cột bằng MeOH và sau đó pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Cô hỗn hợp tạo thành trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (50 mg, 68,4%) là chất rắn màu be (1458-13-5c). 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,09 (1H, s), 8,54 (1H, d), 8,49 (1H, s), 8,41 (1H, d), 7,71 (1H, s (br)), 7,21 (1H, t), 7,15 - 7,08 (2H, m), 7,08 - 7,03 (1H, m), 4,91 (1H, t), 4,88 - 4,80 (1H, m), 4,64 (2H, s), 4,34 (1H, d), 4,29 (1H, d), 4,02 - 3,77 (3H, m), 3,63 - 3,49 (2H, m), 3,44 - 3,33 (2H, m), 2,29 (3H, s), 1,90 - 1,78 (2H, m), 1,61 - 1,45 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 537.

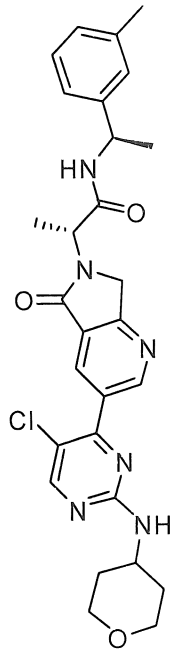
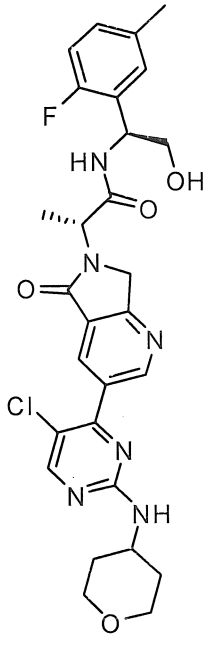
Ví dụ 645: (2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(3-etylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

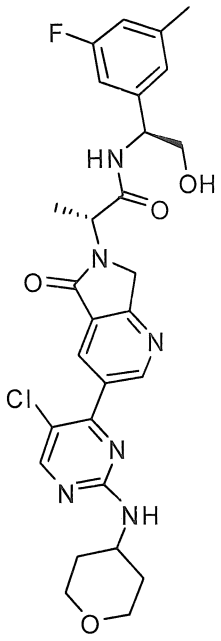
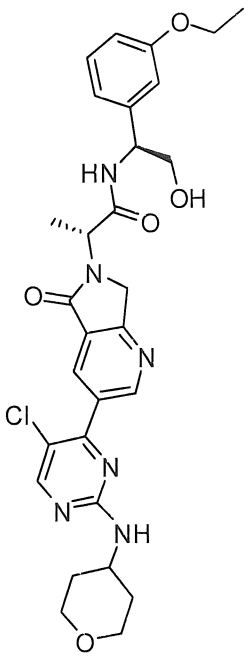


Thêm TBTU (0,056 g, 0,176 mmol) vào hỗn hợp gồm axit (R)-2-(3-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)propanoic (chế phẩm 416, 0,07 g, 0,168 mmol), (S)-2-amino-2-(3-etylphenyl)etanol hydroclorua (0,035 g, 0,176 mmol) và DIPEA (0,091 ml, 0,519 mmol) trong DMF (1 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 45 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và chuyển vào phễu tách. Thêm NH_4Cl vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc . Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước, $NaHCO_3$, nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12g, MeOH 0-5% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,046 g, 0,078 mmol, 46,6%) là chất rắn màu trắng sau khi nghiền và làm bay hơi từ Et_2O. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 9,09 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,49 (s (br), 1H), 8,41 (d, 1H), 7,71 (s (br), 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,17 - 7,03 (m, 3H), 5,04 (td, 1H), 4,89 (t, 1H), 4,86 - 4,79 (m, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,01 - 3,80 (m, 3H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 2,59 (q, 2H), 1,92 - 1,77 (m, 2H), 1,64 - 1,49 (m, 2H), 1,46 (d, 3H), 1,18 (t, 3H). LCMS: [M+H]+ = 565.

Các ví dụ 646-649

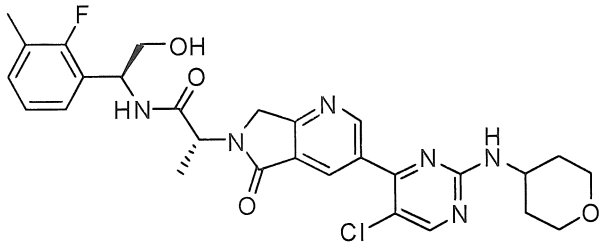
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 645

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
646		(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1R)-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,72 (br. s, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,14 - 6,98 (m, 3H), 4,96 (q, 1H), 4,88 (t, 1H), 4,78 - 4,67 (m, 2H), 4,04 - 3,75 (m, 3H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,85 (d, 2H), 1,61 - 1,43 (d, 4H), 1,35 (d, 3H) (không quan sát thấy 1 proton và có khả năng bị chồng lấn với các pic của nước hoặc DMSO),	535
647		(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,72 (br. s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,14 - 6,98 (m, 2H), 5,17 - 4,97 (m, 3H), 4,73 (q, 2H), 4,03 - 3,79 (m, 3H), 3,62 - 3,44 (m, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 2,28 (s,	569

			3H), 1,85 (d, 2H), 1,62 - 1,39 (m, 5H), LCMS: [M+H]+ = 569.	
648		(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,72 (br. s, 1H), 7,01 - 6,84 (m, 3H), 5,03 (q, 1H), 4,94 (t, 1H), 4,89 - 4,61 (m, 3H), 3,96 - 3,86 (m, 3H), 3,58 - 3,53 (m, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,85 (d, 2H), 1,63 - 1,39 (m, 5H).	569
649		(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(3-etoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,10 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,72 (br. s, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,90 - 6,82 (m, 2H), 6,82 - 6,76 (m, 1H), 5,04 (q, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,87 - 4,62 (m, 3H), 4,01 (q, 2H), 3,97 - 3,81 (m, 3H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 3,41 - 3,34 (m, 2H), 1,85 (d, 2H), 1,62 - 1,43 (m,	581

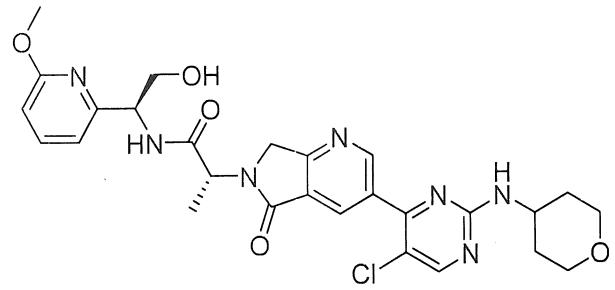
			5H), 1,33 (t, 3H).	

Ví dụ 650: (2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-3-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 645. Trong trường hợp này, sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế (Varian, phương pháp bazơ (Amoni Bicarbonat 0,1%), phương pháp bazơ, Waters X-Bridge Prep-C18, 5 µm, cột 19x50 mm, MeCN 20-50% trong nước) 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,09 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,71 (br. s, 1H), 7,17 (q, 2H), 7,06 (t, 1H), 5,14 (q, 1H), 5,09 - 4,96 (m, 2H), 4,72 (q, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 3H), 3,61 - 3,44 (m, 2H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,84 (d, 2H), 1,53 (qd, 2H), 1,44 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 569.

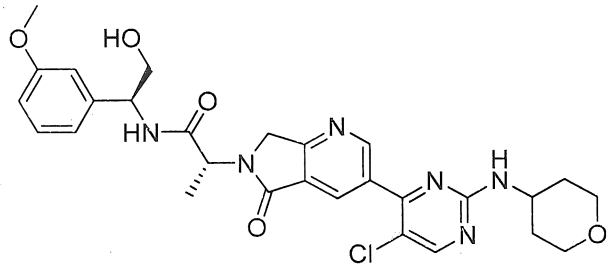
Ví dụ 651: (2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit



Thêm TBTU (67,6 mg, 0,211 mmol) vào hỗn hợp gồm axit (R)-2-(3-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)propanoic (chế phẩm 416, 80 mg, 0,191 mmol), (S)-2-amino-2-(6-metoxypyridin-2-yl)etanol, HCl (43,1 mg, 0,211 mmol) và trietylamin (107 µl, 0,766 mmol) trong DMF (1 mL) và khuấy

hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (10 mL), tiếp đó rửa bằng $KHSO_4$ (1M, 10 mL), $NaHCO_3$ (10 mL) và nước muối (10 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, EtOAc 0-100% trong các iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (56 mg, 50,5%) ở dạng thủy tinh không màu. 1H NMR (DMSO-D6, 400 MHz) δ 9,06 (1H, s), 8,50 - 8,44 (2H, m), 8,38 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,63 (1H, dd), 6,88 (1H, d), 6,64 (1H, d), 5,07 (1H, dt), 4,86 (1H, t), 4,83 - 4,77 (1H, m), 4,74 (1H, d), 4,66 (1H, d), 3,95 - 3,80 (3H, m), 3,80 (3H, s), 3,74 - 3,67 (1H, m), 3,63 - 3,56 (1H, m), 3,39 - 3,32 (2H, m), 1,86 - 1,76 (2H, m), 1,55 - 1,43 (5H, m). LCMS: [M+H]+ = 568.

Ví dụ 652: (2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

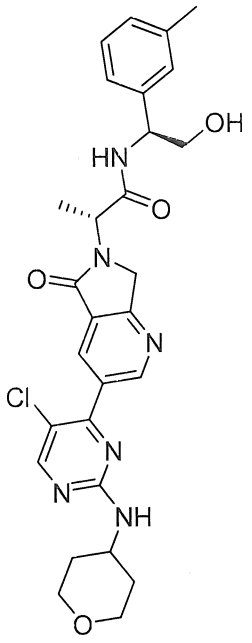


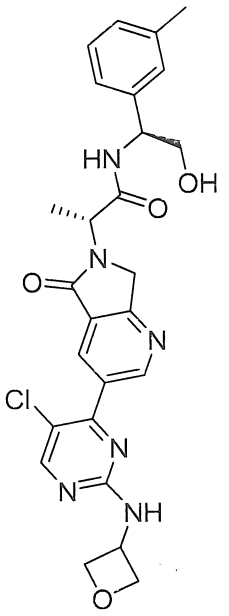
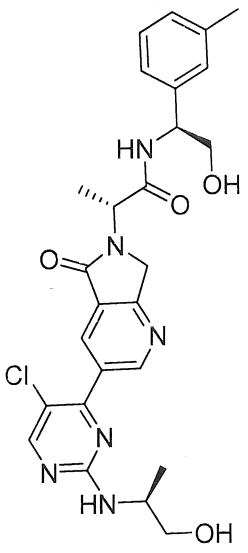
Gia nhiệt hỗn hợp gồm (R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl)propanamit (0,08 g, 0,159 mmol), DIPEA (0,056 ml, 0,319 mmol) và oxan-4-amin (0,025 ml, 0,239 mmol) trong EtOH:dioxan tỷ lệ 1:1 (1 mL) ở 80°C trong môi trường khí nitơ qua đêm. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, sau đó chuyển vào phễu tách. Thêm dung dịch trong nước bão hòa NH_4Cl vào và chiết sản phẩm thô bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$, nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (cột 12 g, MeOH 0 – 6% trong DCM), sau đó tinh chế lại bằng phương pháp sắc ký (cột 12 g, EtOAc 5 – 10% trong MeOH) thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,033 g, 35,8%) là chất rắn màu vàng nhợt sau khi nghiền và làm bay hơi từ Et_2O. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 9,10 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,72 (s (br), 1H), 7,29 - 7,18 (m, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 2H), 6,81 (dd, 1H), 5,11 - 4,98 (m, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,87 - 4,74 (m, 2H),

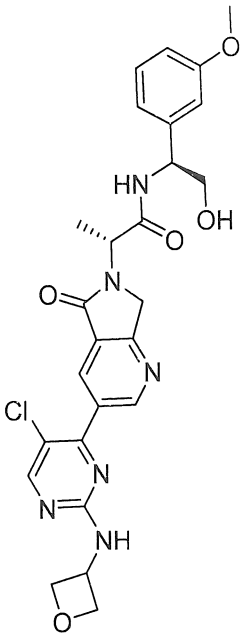
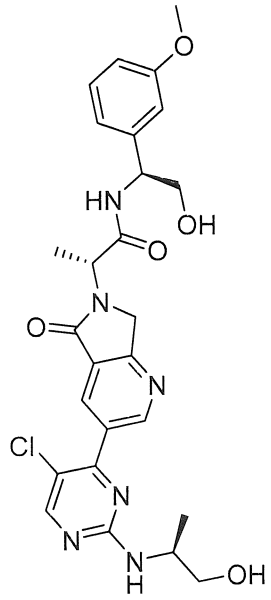
4,68 (d, 1H), 4,01 - 3,82 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,61 - 3,48 (m, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 1,92 - 1,77 (m, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 2H), 1,48 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 567.

Các ví dụ 653-657

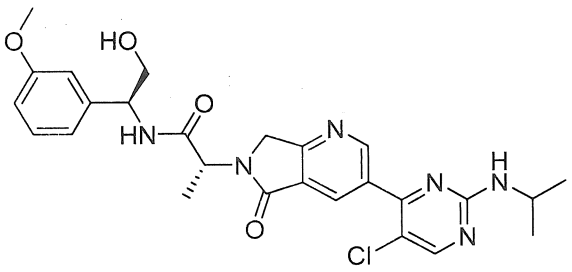
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 652.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
653		((2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 9,10 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,72 (s (br), 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,15 - 6,99 (m, 3H), 5,09 - 4,99 (m, 1H), 4,89 (t, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 2H), 4,67 (d, 1H), 4,01 - 3,82 (m, 3H), 3,61 - 3,49 (m, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,61 - 1,48 (m, 2H), 1,46 (d, 3H).	551

654		(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 9,11 (d, 1H), 8,59 – 8,50 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 8,43 (s (br), 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,15 – 7,01 (m, 3H), 5,04 (td, 1H), 4,98 – 4,86 (m, 2H), 4,86 – 4,73 (m, 4H), 4,68 (d, 1H), 4,56 (t, 2H), 3,60 – 3,48 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,46 (d, 3H).	523
655		(2R)-2-[3-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 9,11 (s (br), 1H), 8,55 (d, 1H), 8,48 (s (br), 1H), 8,42 (d, 1H), 7,39 (s (br), 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,15 - 7,01 (m, 3H), 5,04 (td, 1H), 4,89 (t, 1H), 4,86 - 4,74 (m, 2H), 4,74 - 4,62 (m, 2H), 4,04 - 3,93 (m, 1H), 3,60 - 3,44 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,46 (d, 3H), 1,15 (d, 3H) (Một proton bị chồng lấn với pic của nước).	525

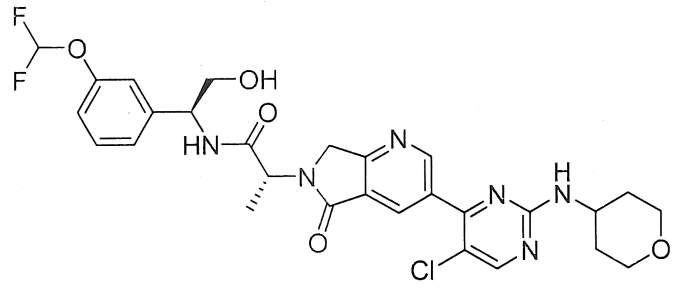
656		(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 9,11 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,43 (s (br), 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 6,81 (ddd, 1H), 5,04 (td, 1H), 4,98 - 4,88 (m, 2H), 4,88 - 4,73 (m, 4H), 4,69 (d, 1H), 4,56 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,61 - 3,49 (m, 2H), 1,48 (d, 3H).	539
657		(2R)-2-[3-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit	1H NMR (DMSO-d6) δ: 9,11 (s (br), 1H), 8,56 (d, 1H), 8,51 - 8,35 (m, 2H), 7,39 (s (br), 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 2H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 5,04 (td, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,87 - 4,61 (m, 4H), 4,05 - 3,91 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,61 - 3,42 (m, 3H), 1,48 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), Một proton bị chồng lấn với pic của nước.	541

Ví dụ 658: (2R)-2-(3-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit



Gia nhiệt hỗn hợp gồm (R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl)propanamit (chế phẩm 370, 0,08 g, 0,159 mmol), DIPEA (0,056 ml, 0,319 mmol) và propan-2-amin (0,041 ml, 0,478 mmol) trong EtOH:dioxan tỷ lệ 1:1 (1 mL) ở 80°C trong lọ nhỏ vi sóng Biotage gắn kín qua đêm. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng pha loãng bằng EtOAc, sau đó chuyển vào phễu tách. Thêm dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa vào và chiết sản phẩm thô bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$, nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 4 g, MeOH 0 – 4% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,01 g, 11,84%) là chất rắn màu vàng nhợt sau khi nghiền và làm bay hơi từ Et_2O. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 9,11 (s (br), 1H), 8,56 (d, 1H), 8,48 (s (br), 1H), 8,42 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,93 - 6,84 (m, 2H), 6,81 (ddd, 1H), 5,11 - 4,98 (m, 1H), 4,91 (t, 1H), 4,87 - 4,73 (m, 2H), 4,68 (d, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,59 - 3,49 (m, 2H), 1,47 (d, 3H), 1,18 (d, 6H). LCMS: [M+H]+ = 525.

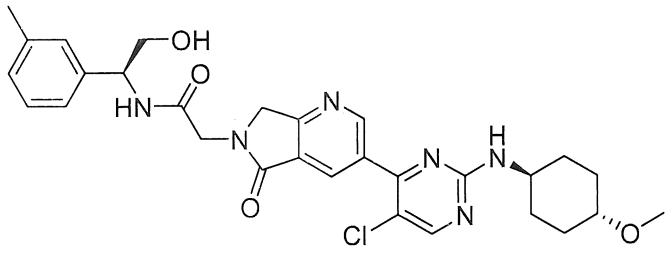
Ví dụ 659: (2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-[3-(diflometoxy)phenyl]-2-hydroxyetyl]propanamit



Thêm DIPEA (0,060 mL, 0,344 mmol) tiếp theo là oxan-4-amin (0,020 mL, 0,193 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)-N-((S)-1-(3-(diflometoxy)phenyl)-2-hydroxyetyl)propanamit (0,057 g, 0,093 mmol) trong 1,4-dioxan (1,0 mL, 11,69 mmol)

và gia nhiệt hỗn hợp này đến 90°C trong 3,5 giờ. Sau 4 giờ, thêm oxan-4-amin (0,020 mL, 0,193 mmol), DIPEA (0,060 mL, 0,344 mmol) và EtOH (1 mL) bổ sung vào và để hỗn hợp phản ứng nóng lên thêm 2 giờ nữa sau đó làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Phân bố hỗn hợp này giữa EtOAc (50 mL) và nước (50 mL). Tách các lớp này ra và chiết lớp nước này bằng EtOAc (50 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (3 x 50 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, (MeOH 10% trong DCM) 0 - 100% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (16mg, 27,9%) là chất rắn màu vàng nhợt. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,10 (1H, d), 8,61 (1H, d), 8,49 (1H, s), 8,41 (1H, d), 7,71 (1H, br. s), 7,44 - 7,32 (1H, m), 7,24 - 7,14 (2H, m), 7,11 (1H, t), 7,07 - 7,01 (1H, m), 5,03 (1H, q), 4,95 (1H, t), 4,86 (1H, q), 4,81 - 4,60 (2H, m), 3,96 - 3,85 (3H, m), 3,63 - 3,49 (2H, m), 3,43 - 3,33 (2H, m), 1,89 - 1,78 (2H, m), 1,54 (2H, td), 1,47 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 603.

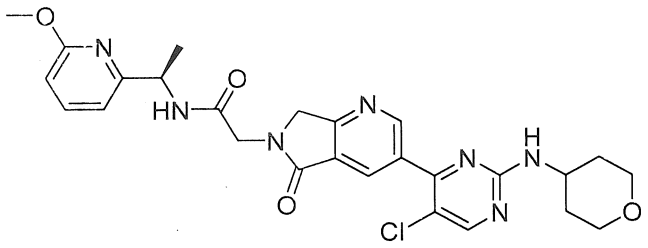
Ví dụ 660: 2-[3-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit



Thêm DIPEA (59,9 µl, 0,343 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)-N-(2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)axetamit (80 mg, 0,137 mmol) và (1r,4r)-4-metoxyxyclohexanamin (26,6 mg, 0,206 mmol) trong dioxan (1 mL) trong môi trường khí nitơ. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 90°C và khuấy trong 16 giờ. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc (20 mL) và nước (20 mL). Tách các pha này ra và chiết lớp nước này bằng EtOAc (2 x 20 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (60 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, MeOH 0-10% trong DCM) thu được chất rắn màu be. Nạp sản phẩm này vào cột đã nhồi SCX (0,5 g) trong MeOH. Rửa cột bằng MeOH và pha loãng sản phẩm này bằng

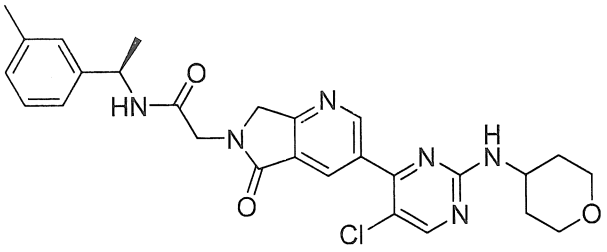
amoniac 0,7 M trong MeOH. Cô hỗn hợp tạo thành trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (52 mg, 66,4%) là chất rắn màu be. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,09 (1H, s), 8,54 (1H, d), 8,48 (1H, s (br)), 8,40 (1H, d), 7,62 (1H, s (br)), 7,21 (1H, t), 7,15 - 7,08 (2H, m), 7,07 - 7,03 (1H, m), 4,91 (1H, t), 4,88 - 4,80 (1H, m), 4,64 (2H, s), 4,34 (1H, d), 4,29 (1H, d), 3,77 - 3,62 (1H, m), 3,61 - 3,50 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,17 - 3,05 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,10 - 1,84 (4H, m), 1,41 - 1,24 (2H, m), 1,24 - 1,11 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 565.

Ví dụ 661: 2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1R)-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]axetamit



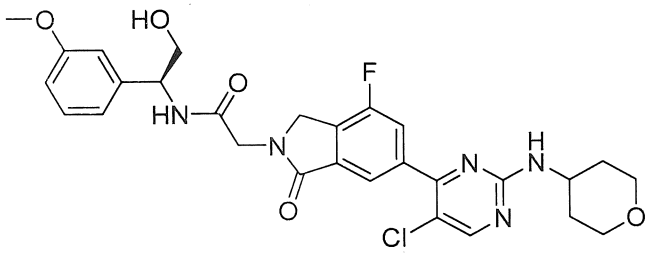
Gia nhiệt hỗn hợp gồm (R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)-N-(1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl)axetamit (0,115 g, 0,243 mmol), DIPEA (0,085 ml, 0,486 mmol) và oxan-4-amin (0,038 ml, 0,364 mmol) trong EtOH:dioxan tỷ lệ 1:1 (1,5 mL) ở 80°C trong môi trường khí nitơ qua đêm. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, sau đó chuyển vào phễu tách. Thêm nước vào và chiết sản phẩm thô bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng $NaHCO_3$, nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MOH 0- 5% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,085 g, 64,4%) là chất rắn màu vàng nhợt sau khi nghiền và làm bay hơi từ Et_2O. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 9,10 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,72 (s (br), 1H), 7,67 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,92 (dq, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,98 - 3,86 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 1,91 - 1,78 (m, 2H), 1,61 - 1,46 (m, 2H), 1,42 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 538.

Ví dụ 5260: 2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1R)-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit



Thêm Oxan-4-amin (108 mg, 1,063 mmol) vào dung dịch chứa (R)-2-(3-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)-N-(1-(m-tolyl)etyl)axetamit thô (97 mg, 0,213 mmol) (chứa (R)-2-(3-(2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)oxy)-5-clopyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6(7H)-yl)-N-(1-(m-tolyl)etyl)axetamit ở dạng tạp chất) trong dioxan (2 ml) và gia nhiệt hỗn hợp ở 90°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và làm phân bố giữa nước (50 ml) và HCl 1N (50 ml) và thu lấy pha hữu cơ. Rửa dung dịch DCM bằng $NaHCO_3$ 10% trong nước (50 ml) và làm khô ($MgSO_4$). Cô dịch chiết thu được sản phẩm ở dạng thủy tinh tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 4 g, EtOAc 100%). Cô các phân đoạn tinh khiết đến khi khô và kết tinh phần cặn sử dụng dietyl ete tạo ra hợp chất nêu tại đề mục (70 mg, 63,2%) là chất rắn không màu dạng kem. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,10 (1H, d), 8,58 (1H, d), 8,50 (1H, s), 8,41 (1H, d), 7,72 (1H, s), 7,26 - 6,90 (4H, m), 5,02 - 4,85 (1H, m), 4,64 (2H, s), 4,28 (2H, s), 3,98 - 3,80 (3H, m), 3,41 - 3,36 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,90 - 1,79 (2H, m), 1,62 - 1,42 (2H, m), 1,37 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 521.

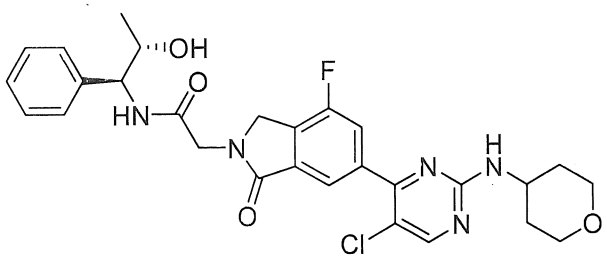
Ví dụ 663: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit



Thêm HATU (115 mg, 0,303 mmol) vào huyền phù chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (118 mg, 0,275 mmol), (S)-2-amino-2-(3-metoxyphenyl)etanol hydroclorua (61,6 mg, 0,303 mmol) và trietylamin (0,153 mL, 1,100 mmol) trong DMF (1,5 mL, 19,37 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ, sau đó pha loãng bằng nước (10

mL) và HCl 1M (5 mL). Tách kết tủa tạo thành bằng cách lọc, sau đó hòa tan trong EtOAc (10 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô thu được chất rắn màu vàng nhợt, tái hòa tan chất rắn này vào EtOAc (15 mL) và rửa bằng HCl 1M (2x15 mL), nước muối (2x15 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô thu được chất rắn màu vàng nhợt. Nạp sản phẩm thô này vào cột SCX (5 g) trong MeOH. Rửa cột bằng MeOH và sau đó pha loãng sản phẩm bằng amoniac 0,7 M trong MeOH. Cô hỗn hợp tạo thành trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (49 mg, 30,0%) ở dạng bột màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,55 (1H, d), 8,48 (1H, s), 7,96 - 7,89 (1H, m), 7,83 (1H, dd), 7,68 (1H, br. s), 7,27 - 7,20 (1H, m), 6,92 - 6,88 (2H, m), 6,85 - 6,79 (1H, m), 4,93 (1H, t), 4,89 - 4,83 (1H, m), 4,68 (2H, s), 4,33 (1H, d), 4,28 (1H, d), 3,98 - 3,82 (3H, m), 3,75 (3H, s), 3,62 - 3,53 (2H, m), 3,42 - 3,35 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,59 - 1,47 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 570.

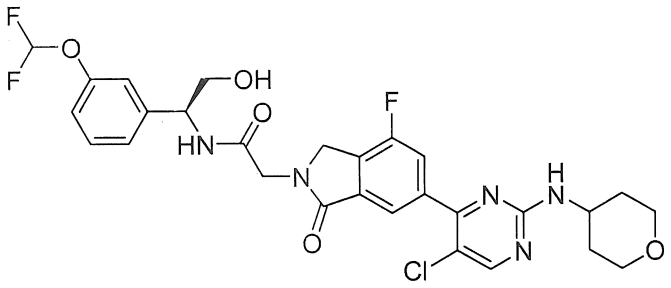
Ví dụ 664: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit



Thêm DIPEA (0,110 ml, 0,631 mmol) và HATU (120 mg, 0,315 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (chế phẩm 16, 90 mg, 0,214 mmol), và (1S,2S)-1-amino-1-phenylpropan-2-ol hydroclorua (40,1 mg, 0,214 mmol) trong axetonitril (2 ml, 0,214 mmol) và khuấy dung dịch tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Cô dung dịch này và hòa tan phần cặn trong một lượng nhỏ DCM được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 100%) thu được chất rắn không màu (75mg). Hòa tan chất rắn này trong metanol (2 ml) và nạp dung dịch này vào cột đã nhồi SCX. Rửa cột bằng MeOH và pha loãng sản phẩm bằng amoniac 1% trong metanol. Cô dung dịch tạo thành đến khi khô và nghiền nhỏ thủy tinh còn lại với Et_2O (2 ml). Lọc kết tủa tạo thành thu được hợp chất nêu tại đề mục (53 mg, 44,2%) là chất rắn không màu. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,53 (1H, d), 8,48 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,68 (1H,

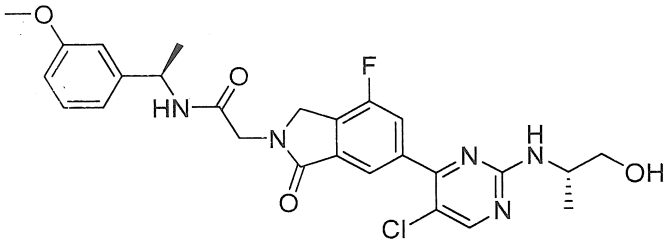
s), 7,36 - 7,21 (5H, m), 4,83 (1H, d), 4,72 (1H, dd), 4,66 (2H, s), 4,38 (1H, d), 4,30 (1H, d), 3,99 - 3,80 (3H, m), 3,42 - 3,35 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,58 - 1,46 (2H, m), 1,00 (3H, d). (không quan sát thấy một proton có thể trao đổi và có thể bị chồng lấn với các pic của DMSO hoặc nước). LCMS: [M+H]+ = 554.

Ví dụ 665: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-(diflometoxy)phenyl]-2-hydroxyetyl]axetamit



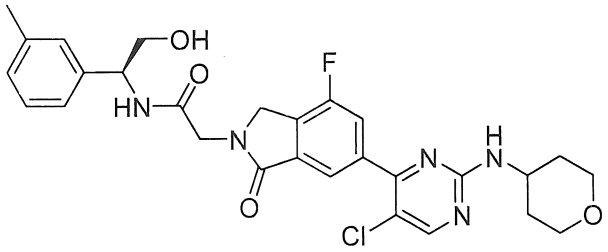
Thêm DIPEA (110 µl, 0,631 mmol) và HATU (120 mg, 0,315 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (chế phẩm 16, 90 mg, 0,214 mmol), và (S)-2-amino-2-(3-(diflometoxy)phenyl)etanol hydroclorua (51,3 mg, 0,214 mmol) trong axetonitril (8,78 mg, 0,214 mmol). Khuấy dung dịch tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Cô dung dịch này đến khi khô và hòa tan phần cặn trong một lượng nhỏ DCM, sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 100%) thu được chất rắn không màu (89 mg). Hòa tan chất rắn này trong metanol (2 ml) và nạp dung dịch này vào cột đã nhồi SCX. Rửa cột bằng MeOH và pha loãng sản phẩm bằng amoniac 1% trong metanol. Cô dung dịch tạo thành đến khi khô và nghiền nhỏ thủy tinh còn lại với Et_2O (2 ml). Lọc kết tủa tạo thành thu được chất rắn không màu (60 mg). Hòa tan chất rắn này trong DCM (30 ml) và dung dịch này rửa bằng HCl 1N (20 ml). Làm khô pha hữu cơ ($MgSO_4$) và cô đến khi khô, sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế (phương pháp axit) thu được hợp chất nêu tại đề mục axetamit (15 mg, 11,57%) là chất rắn không màu. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,62 (1H, d), 8,48 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,68 (1H, s (br)), 7,45 - 6,97 (5H, m), 4,99 (1H, t), 4,96 - 4,80 (1H, m), 4,67 (2H, s), 4,42 - 4,20 (2H, m), 4,06 - 3,72 (3H, m), 3,41 - 3,47 (2H, m), 3,69 - 3,49 (2H, m), 1,93 - 1,72 (2H, m), 1,64 - 1,42 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 606.

Ví dụ 666: 2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit



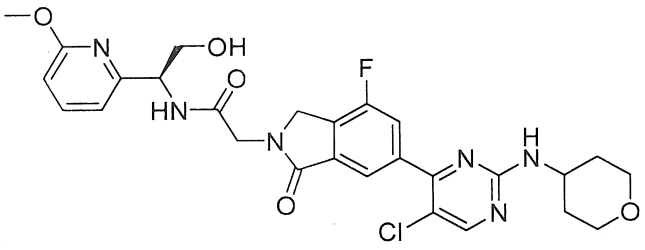
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 102. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,58 (1H, d), 8,45 (1H, s), 7,92 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,34 (1H, s), 7,24 (1H, t), 6,92 - 6,86 (2H, m), 6,83 - 6,76 (1H, m), 4,93 (1H, p), 4,73 - 4,61 (3H, m), 4,25 (2H, s), 4,00 - 3,90 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,53 - 3,44 (1H, m), 3,32 - 3,26 (1H, m), 1,36 (3H, d), 1,13 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 528.

Ví dụ 667: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 583. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,54 (1H, d), 8,47 (1H, s), 7,91 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,67 (1H, s), 7,21 (1H, t), 7,17 - 7,08 (2H, m), 7,07 - 7,02 (1H, m), 4,92 (1H, t), 4,88 - 4,79 (1H, m), 4,66 (2H, s), 4,32 (1H, d), 4,26 (1H, d), 4,00 - 3,80 (3H, m), 3,66 - 3,49 (2H, m), 3,38 (2H, d), 2,29 (3H, s), 1,90 - 1,78 (2H, m), 1,58 - 1,46 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 554.

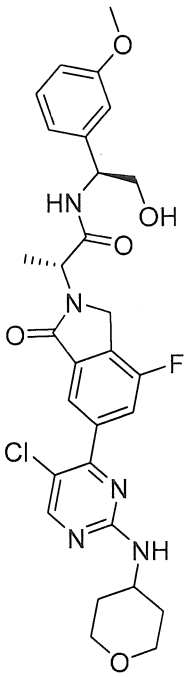
Ví dụ 668: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]axetamit

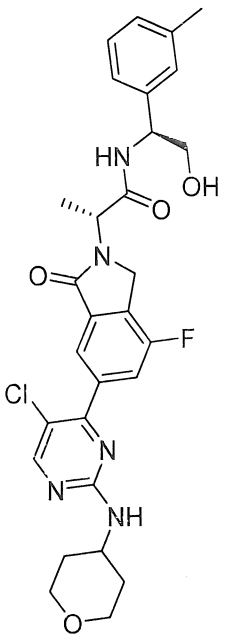


Thêm TBTU (47,8 mg, 0,149 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá được khuấy chứa axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic (chế phẩm 16, 44 mg, 0,099 mmol), (S)-2-amino-2-(6-metoxypyridin-2-yl)etanol hydroclorua (22,36 mg, 0,109 mmol) và trietylamin (55,4 µl, 0,397 mmol) trong DMF (1 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó pha loãng bằng EtOAc (30 mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước (30 mL), NH_4Cl (30 mL), nước muối (3 x 30 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0-6% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (39 mg, 68,1%) là chất rắn màu trắng nhờ. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,58 - 8,40 (2H, m), 7,91 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,75 - 7,59 (2H, m), 7,03 - 6,88 (1H, m), 6,68 (1H, d), 4,95 - 4,81 (2H, m), 4,69 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,00 - 3,85 (3H, m), 3,84 (3H, s), 3,81 - 3,73 (1H, m), 3,72 - 3,63 (1H, m), 3,42 - 3,36 (2H, m), 1,88 - 1,78 (2H, m), 1,60 - 1,45 (2H, m). LCMS: [M+H]+ = 571.

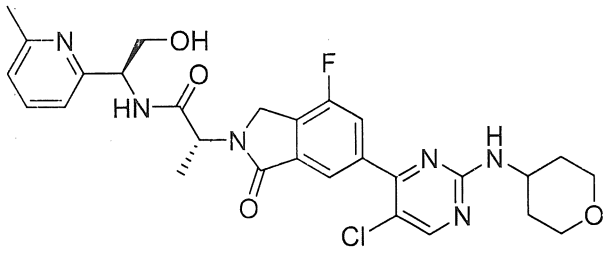
Các ví dụ 669-670

Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 668

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	^{1}H NMR (400 MHz)	MS: $[M+H]^+$
669		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,58 (1H, d), 8,48 (1H, s), 7,95 - 7,90 (1H, m), 7,82 (1H, dd), 7,68 (1H, br. s), 7,24 (1H, t), 6,91 - 6,84 (2H, m), 6,81 (1H, ddd), 4,99 (1H, q), 4,91 (1H, t), 4,87 - 4,67 (3H, m), 3,97 - 3,85 (3H, m), 3,75 (3H, s), 3,61 - 3,49 (2H, m), 3,41 - 3,36 (2H, m), 1,85	584

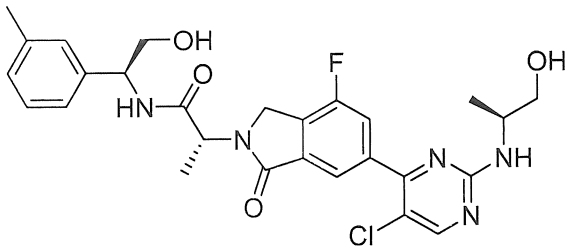
			(2H, br. d), 1,54 (2H, tt), 1,46 (3H, d).	
670		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,56 (1H, d), 8,48 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,82 (1H, dd), 7,68 (1H, br. s), 7,21 (1H, t), 7,12 - 7,01 (3H, m), 4,99 (1H, q), 4,89 (1H, t), 4,86 - 4,67 (3H, m), 4,01 - 3,81 (3H, m), 3,59 - 3,49 (2H, m), 3,40 - 3,34 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,85 (2H, br. d), 1,53 (2H, qd), 1,45 (3H, d).	568

Ví dụ 671: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit



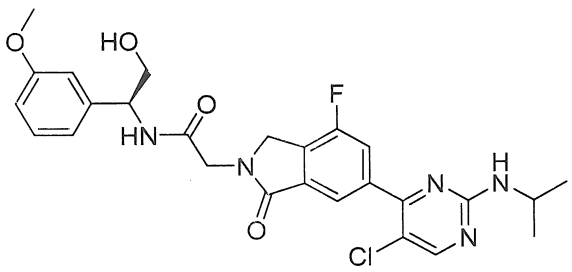
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 668. Trong trường hợp này, sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế (Varian, Phương pháp axit, 15-35%, chạy 10 phút), sau đó sấy đông khô. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,55 (1H, d), 8,48 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,83 (1H, dd), 7,72 - 7,63 (2H, m), 7,13 (2H, dd), 5,03 (1H, q), 4,93 - 4,69 (4H, m), 3,97 - 3,85 (3H, m), 3,74 - 3,68 (1H, m), 3,67 - 3,57 (1H, m), 3,41 - 3,34 (2H, m), 2,43 (3H, s), 1,85 (2H, br. d), 1,57 - 1,47 (5H, m). LCMS: [M+H]+ = 569.

Ví dụ 672: (2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit



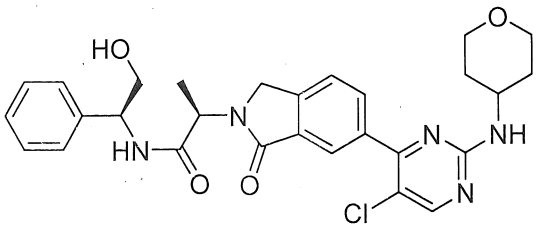
Xử lý dung dịch được khuấy chứa (S)-2-amino-2-(m-tolyl)etanol, HCl (32 mg, 0,171 mmol), axit (R)-2-(6-(5-clo-2-(((S)-1-hydroxypropan-2-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (91 mg, 0,140 mmol) và trietylamin (78 µl, 0,561 mmol) trong DMF (2 ml) với TBTU (50 mg, 0,156 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat (10 ml), tiếp đó rửa bằng $KHSO_4$ 1M (5 ml), $NaHCO_3$ (5 ml), nước muối (2x 5 ml), nước (4x 5 ml), sau đó làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn trên cartridge graceresolv silica 12 g, sử dụng gradien etanol 0 đến 5% trong etyl axetat làm dung môi rửa giải thu được thủy tinh không màu được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (Waters XSelect CSH C18 OBD, 130Å, 5 µm, cột 19 mm X 50 mm, sử dụng gradien 20 đến 50% axetonitril trong nước với axit formic 0,1% cả hai ở tốc độ dòng 28 ml/phút làm chất rửa giải). Gom các phân đoạn sạch lại và cô để loại bỏ hầu hết axetonitril. Sấy đông khô phần cặn thu được hợp chất nêu tại đề mục (21 mg, 27,4%) ở dạng chất rắn màu trắng phủ lông tơ. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,56 (1H, d), 8,45 (1H, s), 7,97 - 7,88 (1H, m), 7,83 (1H, d), 7,34 (1H, s), 7,20 (1H, t), 7,13 - 7,00 (3H, m), 4,98 (1H, q), 4,89 (1H, t), 4,85 - 4,76 (2H, m), 4,74 - 4,67 (2H, m), 4,05 - 3,90 (1H, m), 3,59 - 3,41 (3H, m), 2,29 (3H, s), 1,44 (3H, d), 1,13 (3H, d). (Không quan sát thấy một proton và bị chồng lấn với pic của nước). LCMS: [M+H]+ = 542.

Ví dụ 673: 2-(6-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit



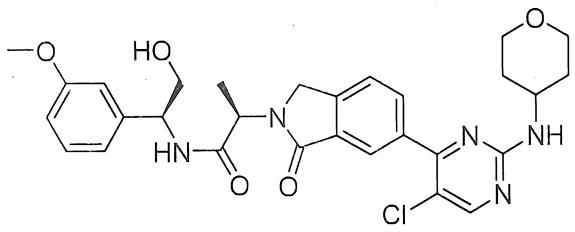
Gắn kín lọ nhỏ vi sóng dung dịch chứa (S)-2-(6-(2-((3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)oxy)-5-clopyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-(2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl)axetamit (62 mg, 0,102 mmol), isopropylamin (0,018 ml, 0,205 mmol) và DIPEA (0,054 ml, 0,307 mmol) trong dioxan (2 mL) và khuấy ở 85°C (bể) qua đêm. Gom hỗn hợp này lại với hỗn hợp phản ứng từ thí nghiệm tách (quy mô 37 mg), pha loãng bằng etyl axetat (20 ml), rửa bằng nước (10 ml) tiếp theo là nước muối (20 ml), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 24 g, EtOH 0 đến 5% trong EtOAc) thu được hợp chất nêu tại đề mục (42 mg, 44,5%) ở dạng bột màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,54 (1H, d), 8,45 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,23 (1H, t), 6,92 - 6,85 (2H, m), 6,84 - 6,77 (1H, m), 4,92 (1H, t), 4,89 - 4,79 (1H, m), 4,67 (2H, s), 4,37 - 4,23 (2H, m), 4,08 - 3,95 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,64 - 3,48 (2H, m), 1,16 (6H, d). LCMS: [M+H]+ = 528.

Ví dụ 674: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-phenyletyl]propanamit



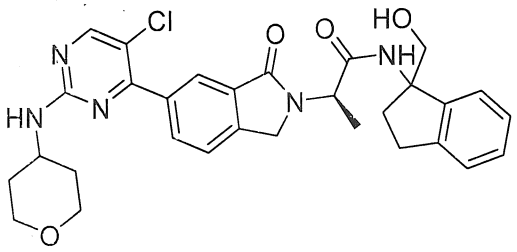
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 406. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,59 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,36 – 7,28 (m, 4H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 5,01 (q, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,84 (td, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,01 – 3,81 (m, 3H), 3,61 – 3,50 (m, 2H), 3,45 – 3,36 (m, 2H), 1,91 – 1,79 (m, 2H), 1,62 – 1,47 (m, 2H), 1,44 (d, 3H). LC-MS : [M+H]+ = 536.

Ví dụ 675: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit



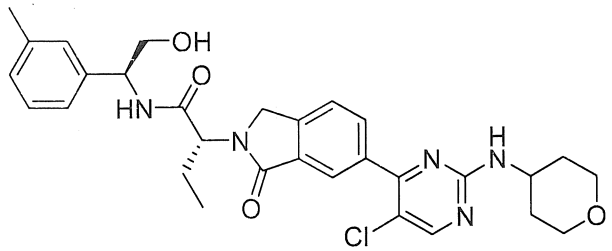
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 451. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,56 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,05 – 8,03 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,63 (1H, br. S), 7,27 – 7,20 (1H, m), 6,90 – 6,86 (2H, m), 6,85 – 6,76 (1H, m), 5,01 (1H, q), 4,89 (1H, t), 4,84 – 4,80 (1H, m), 4,77 (1H, d), 4,60 (1H, d), 3,99 – 3,83 (3H, m), 3,75 (3H, s), 3,57 – 3,52 (2H, m), 3,42 – 3,35 (2H, m), 1,88 – 1,80 (2H, m), 1,59 – 1,48 (2H, m), 1,45 (3H, d). LC-MS : [M+H]+ = 566.

Ví dụ 676: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(hydroxymetyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]propanamit



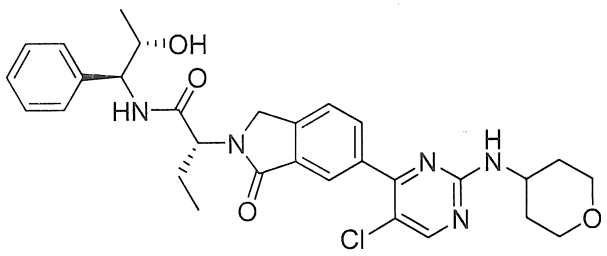
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 95. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,45 (s, 1H), 8,15 – 8,00 (m, 2H), 7,99 – 7,88 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,26 – 7,05 (m, 4H), 5,05 – 4,91 (m, 2H), 4,70 (dd, 1H), 4,58 (dd, 1H), 3,96 – 3,83 (m, 3H), 3,61 (dt, 1H), 3,54 – 3,45 (m, 1H), 3,43 – 3,35 (m, 2H), 2,95 – 2,79 (m, 2H), 2,42 – 2,19 (m, 2H), 1,89 – 1,81 (m, 2H), 1,60 – 1,48 (m, 2H), 1,51 – 1,34 (m, 3H). LCMS: [M+H]+ = 562.

Ví dụ 677 (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]butanamit



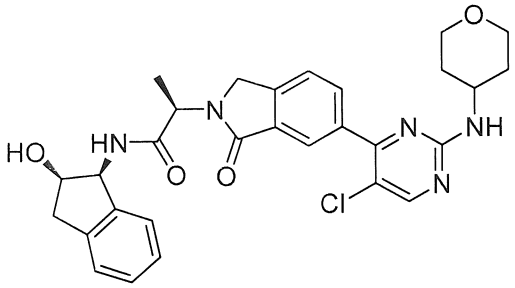
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 406. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,69 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,20 (1H, dd), 7,12 – 7,07 (2H, m), 7,04 (1H, d), 4,90 – 4,81 (3H, m), 4,78 (1H, dt), 4,54 (1H, d), 3,97 – 3,82 (3H, m), 3,52 (2H, dd), 3,41 – 3,35 (2H, m), 2,29 (3H, s), 1,96 – 1,88 (1H, m), 1,88 – 1,80 (2H, m), 1,78 – 1,68 (1H, m), 1,58 – 1,46 (2H, m), 0,80 (3H, t). LCMS: [M+H]+ = 564.

Ví dụ 678 ((2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]butanamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 406. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,62 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,05 (1H, d), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,34 – 7,28 (4H, m), 7,24 – 7,19 (1H, m), 4,95 (1H, dd), 4,85 (1H, d), 4,75 (1H, d), 4,67 (1H, dd), 4,54 (1H, d), 3,97 – 3,80 (4H, m), 3,41 – 3,36 (2H, m), 1,95 – 1,81 (3H, m), 1,77 – 1,67 (1H, m), 1,58 – 1,47 (2H, m), 0,93 (3H, d), 0,80 (3H, t). LCMS: [M+H]+ = 564.

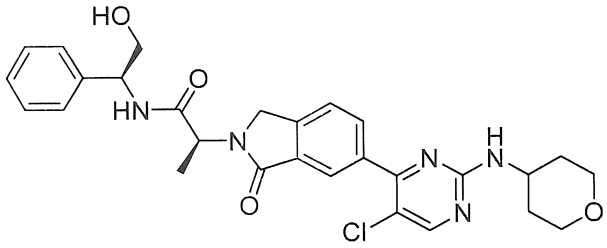
Ví dụ 679: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]propanamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 95. Trong trường hợp này, sản phẩm được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế (phương pháp axit). 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,42 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,25 – 7,10 (m, 4H), 5,19 (dd, 1H), 5,11 – 4,99 (m, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,67 (d,

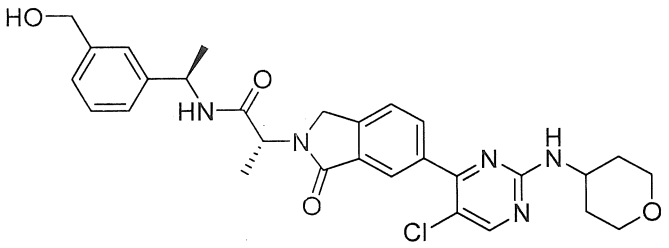
1H), 4,46 – 4,36 (m, 1H), 3,95 – 3,77 (m, 3H), 3,45 – 3,28 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H), 2,79 (d, 1H), 1,94 – 1,74 (m, 2H), 1,56 (d, 4H), 1,55 – 1,43 (m, 2H). LC-MS : [M+H]+ = 548.

Ví dụ 680: (2S)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-phenyletyl]propanamit



Thêm DIPEA (0,075 ml, 0,427 mmol) và HATU (121 mg, 0,318 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit (S)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (90 mg, 0,216 mmol), và (S)-2-amino-2-phenyletanol (29,6 mg, 0,216 mmol) trong DCM (2ml, 0,216 mmol). Xử lý thể huyền phù tạo thành với MeCN (2ml) và khuấy dung dịch tạo thành trong 1 giờ, sau đó cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong DCM và tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12g, MeCN 0-10% trong EtOAc) thu được hợp chất nêu tại đề mục (90 mg, 78%) là chất rắn có màu kem. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,5 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d,1H) 7,73 (d, 1H), 7,61 (s (br),1H),7,3-,7,18 (m, 5H), 4,98 (q,1H) 4,89 (t,1H), 4,83 (q,1H), 4,63 (q, 2H), 4-3,8 (m, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,4-3,3 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 2H), 1,56-1,5 (m, 5H). LCMS: [M+H]+ = 534.

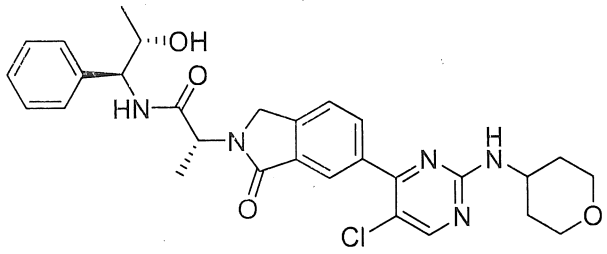
Ví dụ 681: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-(hydroxymetyl)phenyl]etyl]propanamit



Thêm DIPEA (0,079 ml, 0,452 mmol) và HATU (127 mg, 0,333 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit (R)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic. TFA (120 mg, 0,226 mmol), và (R)-(3-(1-aminoetyl)phenyl)metanol (68,4 mg, 0,452 mmol) trong axetonitril (5 ml, 0,226 mmol)

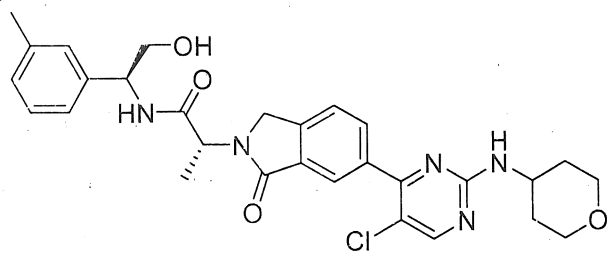
và khuấy dung dịch tạo thành ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Cô dung dịch này và hòa tan phần cặn trong một lượng nhỏ DCM, sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 4g, EtOAc 100%). Cô các phân đoạn tinh khiết thu được chất rắn không màu (107 mg), hòa tan chất rắn này trong MeOH và nạp vào cột đã nhồi SCX. Rửa SCX bằng metanol cho đến khi thử nghiệm giấy quỳ cho thấy không còn axit nữa, sau đó pha loãng sản phẩm bằng amoniac 1% trong metanol. Cô dung dịch tạo thành đến khi khô trong chân không và nghiền nhỏ phần cặn với dietyl ete (1 ml) thu được hợp chất nêu tại đề mục (60mg, 0,106 mmol, hiệu suất 46,8%) là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,64 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (d, 2H), 5,19 (t, 1H), 4,93 (m, 2H), 4,75 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,99 – 3,82 (m, 3H), 3,43 – 3,34 (m, 2H), 1,85 (d, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,45 (d, 3H), 1,36 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 550.

Ví dụ 682: (2R)- (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]propanamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 539. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,49 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,00 – 7,95 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,37 – 7,19 (5H, m), 5,07 (1H, q), 4,78 (1H, d), 4,69 (1H, m), 4,61 (1H, d), 3,99 – 3,80 (4H, m), 3,35 (2H, m + nước) 1,92 – 1,78 (2H, m), 1,53 (2H, m), 1,42 (3H, d), 0,96 (3H, d) (lưu ý: không quan sát thấy tín hiệu OH có thể trao đổi được và có thể bị chồng lấn với các pic của nước hoặc DMSO). LCMS: [M+H]+ = 550.

Ví dụ 683: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

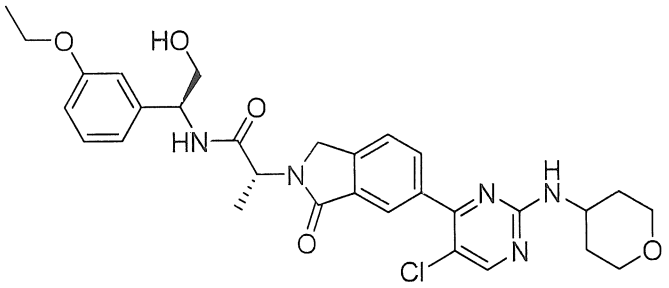


Phương pháp A: Khuấy hỗn hợp gồm (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(m-tolyl)etyl)propanamit (200mg, 0,330 mmol), oxan-4-amin (50,0 mg, 0,494 mmol) và N-etyl-N-isopropylpropan-2-amin (144 µl, 0,824 mmol) trong dioxan khan (3 ml) và gia nhiệt ở 85°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và làm phân bố giữa HCl 1M (50 ml) và diclometan (100 ml). Thu hồi pha hữu cơ và rửa bằng $NaHCO_3$ (25 ml), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô đến khi khô. Tinh chế dầu cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 4g, EtOAc 100%). Gom các phân đoạn tinh khiết lại và cô thu được bọt (95 mg) khi nghiền bọt này với dietyl ete (15 ml) thu được hợp chất nêu tại đề mục (75 mg, 41,4%) là chất rắn không màu dạng kem.

Phương pháp B: Thêm trietylamin (2,060 mL, 14,78 mmol) vào huyền phù chứa axit (R)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (1,54 g, 3,69 mmol) và (S)-2-amino-2-(m-tolyl)etanol hydroclorua (0,763 g, 4,06 mmol) trong DMF (15 mL, 194 mmol). Sau 15 phút, thêm TBTU (1,305 g, 4,06 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (30 mL) và nước (100 mL). Tách các pha này ra và chiết pha nước này bằng EtOAc (2x30 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng NH_4Cl (100 mL), $NaHCO_3$ (100 mL), nước muối (2x100 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 40 g, MeOH 0-7% trong DCM) thu được sản phẩm này ở dạng gôm không màu. Nghiền nhỏ gôm này với dietyl ete (100 mL) thu được hợp chất nêu tại đề mục (1,409 g, 68,0%) là chất rắn màu trắng.

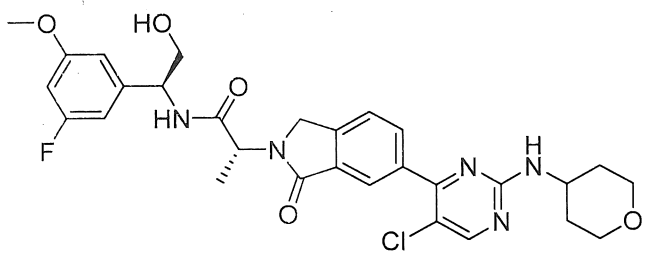
1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,56 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,08 – 8,02 (1H, m), 7,98 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,63 (1H, s), 7,21 (1H, t), 7,13 – 6,96 (3H, m), 5,01 (1H, q), 4,93 – 4,84 (1H, m), 4,83 – 4,72 (2H, m), 4,60 (1H, d), 4,01 – 3,80 (3H, m), 3,59 – 3,50 (2H, m), 3,43 – 3,36 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,90 – 1,79 (2H, m), 1,60 – 1,46 (2H, m), 1,43 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 550.

Ví dụ 684: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-etoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 592. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,57 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,06 – 8,01 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,25 – 7,16 (1H, m), 6,89 – 6,82 (2H, m), 6,81 – 6,74 (1H, m), 5,05 – 4,85 (2H, m), 4,85 – 4,71 (2H, m), 4,59 (1H, d), 4,07 – 3,80 (5H, m), 3,60 – 3,48 (2H, m), 3,43 – 3,36 (2H, m), 1,91 – 1,77 (2H, m), 1,60 – 1,37 (5H, m), 1,32 (3H, t). LCMS: [M+H]+ = 580.

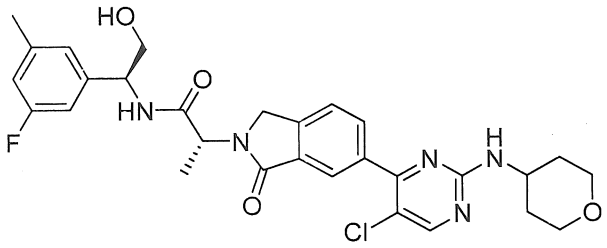
Ví dụ 685: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit



Xử lý dung dịch được khuấy chứa axit (R)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (70 mg, 0,168 mmol), (S)-2-amino-2-(3-flo-5-metoxyphenyl)etanol, HCl (41 mg, 0,185 mmol) và trietylamin (0,094 ml, 0,672 mmol) trong DMF (1 ml) với TBTU (65 mg, 0,202 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat (20 ml), tiếp đó rửa bằng $KHSO_4$ 1M (10 ml), $NaHCO_3$ (10 ml), nước muối (2x 10 ml) và sau đó là nước (4x 10 ml), làm khô ($MgSO_4$) và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOOH 0- 5% trong EtOAc) thu được sản phẩm ở dạng thủy tinh, nghiền sản phẩm này với ete (2 ml) thu được chất rắn. Thu lấy chất rắn này bằng cách lọc, rửa bằng ete (2x 1 ml) và làm khô trong chân không ở 50°C qua đêm thu được hợp chất nêu tại đề mục (64,3 mg, 64,3%) ở dạng chất rắn màu kem. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,56 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,07 – 8,00 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H, s), 6,76 – 6,64 (3H, m), 4,99 (1H, q), 4,91 (1H, t), 4,86 – 4,70 (2H, m), 4,60 (1H, d), 4,00 –

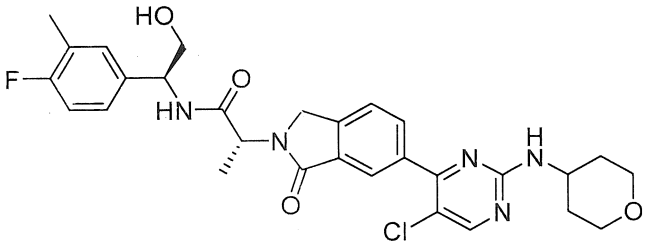
3,80 (3H, m), 3,76 (3H, s), 3,60 – 3,47 (2H, m), 3,40 – 3,33 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,59 – 1,39 (5H, m).). LCMS: [M+H]+ = 584.

Ví dụ 686: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit



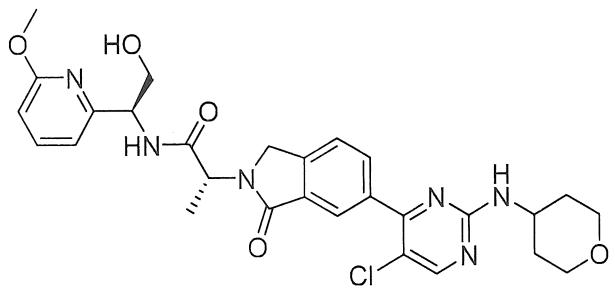
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 685. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,55 (1H, d), 8,44 (1H, s), 8,06 – 8,01 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,61 (1H, s), 6,99 – 6,84 (3H, m), 4,99 (1H, q), 4,91 (1H, t), 4,86 – 4,74 (1H, m), 4,72 (1H, s), 4,60 (1H, d), 4,00 – 3,79 (3H, m), 3,60 – 3,46 (2H, m), 3,41 – 3,34 (2H, m), 2,35 – 2,24 (3H, m), 1,84 (2H, d), 1,61 – 1,37 (5H, m). LCMS: [M+H]+ = 568.

Ví dụ 687: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(4-flo-3-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit



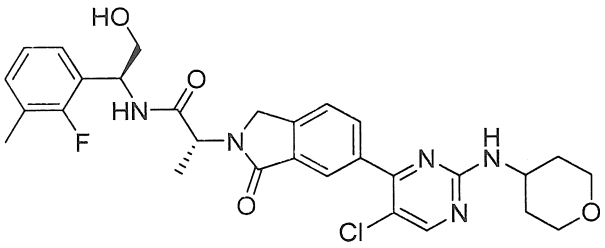
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 590. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,54 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (br. S, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,14 (td, 1H), 7,07 (dd, 1H), 4,98 (q, 1H), 4,89 (t, 1H), 4,83 – 4,53 (m, 3H), 3,92 – 3,85 (m, 3H), 3,52 (t, 2H), 3,33 - 3,40 (m, 2H), 2,22 (d, 3H), 1,84 (d, 2H), 1,52 (qd, 2H), 1,42 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 568.

Ví dụ 688: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit



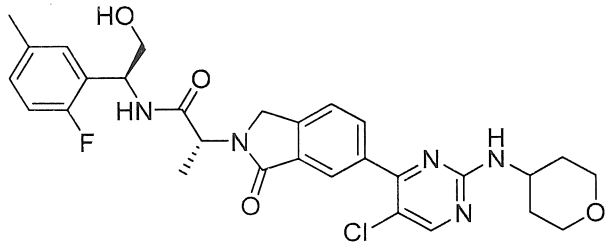
Thêm TBTU (0,057 g, 0,176 mmol) vào hỗn hợp gồm axit (R)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (0,07 g, 0,168 mmol), (S)-2-amino-2-(6-metoxypyridin-2-yl)etanol hydroclorua (0,036 g, 0,176 mmol) và DIPEA (0,062 ml, 0,353 mmol) trong DMF (1 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 45 phút. Thêm DIPEA (0,032 ml, 0,185 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong 45 phút nữa. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và chuyển vào phễu tách. Thêm NH_4Cl vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc . Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước, $NaHCO_3$, nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0-5% trong DCM) thu được thủy tinh không màu (64mg). Tái tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, MeOH 0-2% trong EtOAc) , sau đó bằng HPLC điều chế (Varian, Phương pháp axit (axit formic 0,1%), Phương pháp axit, Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, cột 19x50 mm, MeCN 20-50% trong nước). Gom các phân đoạn lại và làm giảm thể tích đến một thể tích nhỏ trong chân không. Phân bố phần cặn giữa EtOAc và $NaHCO_3$ và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,028 g, 28,8%) là chất rắn màu trắng sau khi nghiền và làm bay hơi từ Et_2O. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,55 – 8,47 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,69 (s (br), 1H), 6,98 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,13 (td, 1H), 4,93 (t, 1H), 4,90 – 4,87 (m, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,04 – 3,89 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 3,48 – 3,41 (m, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 2H), 1,65 – 1,57 (m, 2H), 1,55 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 567.

Ví dụ 689: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-3-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit



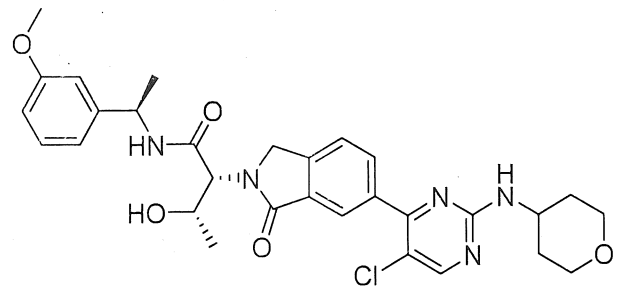
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 685. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,64 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,05 – 8,00 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,23 – 7,11 (2H, m), 7,06 (1H, t), 5,18 – 5,06 (1H, m), 5,06 – 4,94 (2H, m), 4,80 – 4,52 (2H, m), 3,98 – 3,80 (3H, m), 3,59 – 3,45 (2H, m), 3,43 – 3,33 (2H, m), 2,22 (3H, d), 1,84 (2H, d), 1,60 – 1,46 (2H, m), 1,41 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 568.

Ví dụ 690: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit



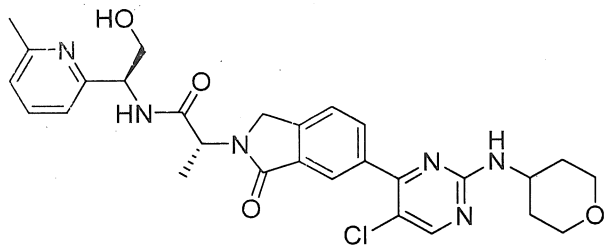
Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 590. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (br. S, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,13 – 6,98 (m, 2H), 5,09 (q, 1H), 5,05 – 4,99 (m, 2H), 4,81 – 4,54 (m, 2H), 4,01 – 3,80 (m, 3H), 3,54 (q, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,85 (d, 2H), 1,61 – 1,47 (m, 2H), 1,43 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ = 568.

Ví dụ 691: (2R,3S)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]butanamit



Khuấy dung dịch chứa (2R,3S)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-3-hydroxy-N-((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)butanamit (150 mg, 0,239 mmol), oxan-4-amin (49,4 µl, 0,477 mmol) và DIPEA (108 µl, 0,621 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) ở 80 C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc (10 mL), tiếp đó rửa bằng KHSO4 (1M, 10 mL), NaHCO3 (10 mL) và nước muối (10 mL), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, EtOAc 0-100% trong các iso-hexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (58 mg, 40,6%) ở dạng thủy tinh không màu. 1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8,88 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,07 - 8,03 (1H, m), 7,97 (1H, dd), 7,77 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,22 (1H, dd), 6,95 - 6,88 (2H, m), 6,78 (1H, ddd), 5,03 (1H, d), 4,96 - 4,84 (2H, m), 4,77 - 4,69 (2H, m), 4,14 (1H, q), 3,97 - 3,83 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,42 - 3,35 (2H, m), 1,89 - 1,81 (2H, m), 1,60 - 1,49 (2H, m), 1,34 (3H, d), 1,03 (3H, d). LCMS: [M+H]+ = 580.

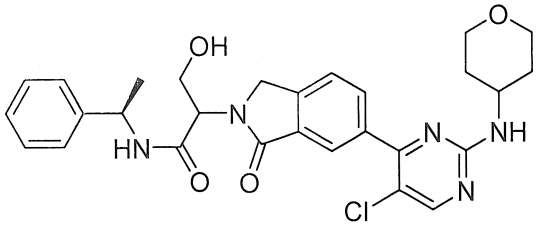
Ví dụ 692: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit



Thêm TBTU (0,065 g, 0,202 mmol) vào hỗn hợp gồm axit (R)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (0,08 g, 0,192 mmol),((S)-2-amino-2-(6-metylpyridin-2-yl)etanol dihydroclorua (0,045 g, 0,202 mmol) và DIPEA (0,134 ml, 0,768 mmol) trong DMF (1 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 45 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc và chuyển vào phễu tách. Thêm NH4Cl vào và chiết sản phẩm này bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước, $NaHCO_3$, nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cho hấp phụ trên silica. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, DCM:MeOH gradien 100%-95%) thu được (R)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl)propanamit là chất rắn màu trắng (32 mg). Tái tinh chế sản phẩm này bằng HPLC điều chế (Waters, Phương pháp axit (axit formic 0,1%), Phương pháp axit, Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, cột 19x50 mm, MeCN 10-40% trong nước). Gom các phân đoạn lại, cô trong chân không và pha loãng chất rắn này bằng EtOAc và

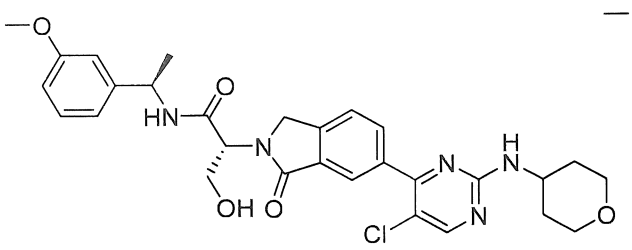
$NaHCO_3$. Chiết sản phẩm này bằng EtOAc và rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô (MgSO4) và cô trong chân không thu được hợp chất nêu tại đề mục (0,032 g, 30,0%) là chất rắn màu trắng sau khi nghiền và làm bay hơi từ Et2O. 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,52 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (s (br), 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,79 - 7,58 (m, 3H), 7,13 (dd, 2H), 5,05 (td, 1H), 4,91 - 4,80 (m, 2H), 4,77 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,00 - 3,82 (m, 3H), 3,77 - 3,58 (m, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,89 - 1,80 (m, 2H), 1,59 - 1,50 (m, 2H), 1,48 (d, 3H). LCMS: [M+H]+ =551.

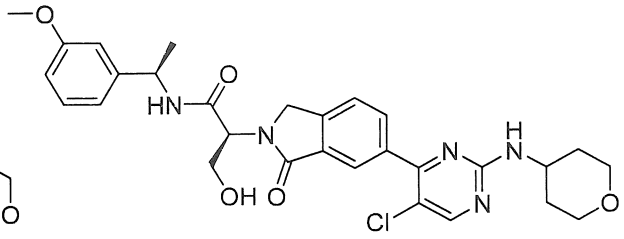
Ví dụ 693: 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-phenyletyl]propanamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 120. Trong trường hợp này, tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (phương pháp axit). Sản phẩm này thu được ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang có tỷ lệ 3:2. 1H NMR (CDCl3, 400 MHz) δ 8,33 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,00 (1H, m), 7,58 (0,6H, d), 7,51 (0,4H, d), 7,36 – 7,28 (2H, m), 7,16 – 7,09 (2,6H, m), 7,04 (0,4H, d), 5,23 (1H, d), 5,05 (1H, p), 4,93 (0,4H, t), 4,90 (0,6H, t), 4,84 – 4,66 (1,6H, m), 4,42 (0,4H, d), 4,29 – 4,18 (1H, m), 4,11 – 3,95 (4H, m), 3,77 (1H, bs), 3,54 (2H, td), 2,04 (2H, m), 1,57 (2H, m), 1,47 (1H, d), 1,43 (2H, d). (Không quan sát thấy OH có thể trao đổi được). LC-MS : [M+H]+ = 536.

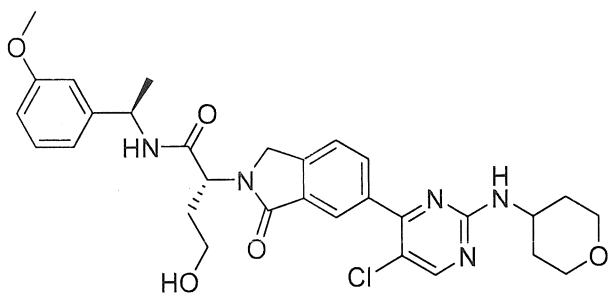
Các ví dụ 694 và 695: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit và (2S)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit





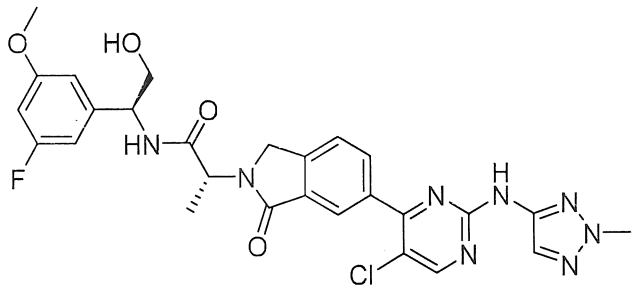
Hòa tan 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)propanamit (chế phẩm 413, 260 mg, 0,382 mmol) trong TFA (2 ml), để yên trong 2 phút và làm bay hơi. Bazơ hóa phần cặn với $NaHCO_3$ (10 ml) và chiết bằng etyl axetat (3x 10 ml). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (10 ml), làm khô (Na_2SO_4) và làm bay hơi thu được dầu nhớt màu vàng. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12g, EtOAc 50-100% trong isohexan) thu được (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit (55 mg, 25,4%) (A) và (2S)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit (19 mg, 8,78%) (B) ở dạng bột màu trắng. A: 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,69 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,62 (s (br), 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,91 – 6,83 (m, 2H), 6,78 (ddd, 1H), 5,13 (t, 1H), 4,98 – 4,86 (m, 2H), 4,81 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,97 – 3,77 (m, 5H), 3,75 (s, 3H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 1,91 – 1,77 (m, 2H), 1,60 – 1,43 (m, 2H), 1,34 (d, 3H). LCMS: $[M+H]^+$ = 566. B: 1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,68 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (s (br), 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,88 – 6,82 (m, 2H), 6,75 (ddd, 1H), 5,13 (s (br), 1H), 4,96 – 4,83 (m, 2H), 4,75 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,98 – 3,78 (m, 5H), 3,68 (s, 3H), 3,49 – 3,38 (m, 2H), 1,90 – 1,76 (m, 2H), 1,60 – 1,43 (m, 2H), 1,34 (d, 3H). LCMS: $[M+H]^+$ = 566.

Ví dụ 696: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-4-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]butanamit



Gia nhiệt hỗn hợp gồm (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-4-hydroxy-N-((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)butanamit (chế phẩm 403, 0,023 g, 0,043 mmol), oxan-4-amin (0,010 mL, 0,097 mmol) và DIPEA (0,020 mL, 0,115 mmol) trong 1,4-dioxan (2,0 mL, 23,38 mmol) đến 90°C qua đêm. Sau 16,5 giờ thêm oxan-4-amin (0,010 mL, 0,097 mmol) và DIPEA (0,020 mL, 0,115 mmol) bổ sung vào và gia nhiệt hỗn hợp này đến 90°C trong 41 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và sau đó làm phân bố giữa EtOAc (30 mL) và NH_4Cl (20 mL), tách các lớp này ra và rửa phân đoạn hữu cơ bằng NH_4Cl (20 mL), nước (20 mL) và nước muối (3 x 20 mL), sau đó làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô (26 mg) là chất rắn màu vàng nhợt. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 4 g, MeOH 0-10% trong DCM) thu được hợp chất butanamit nêu tại đề mục (0,015 g, 58,5%) là chất rắn màu trắng. 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,70 (1H, d), 8,45 (1H, s), 8,03 (1H, t), 7,97 (1H, dd), 7,75 (1H, d), 7,62 (1H, br. s), 7,24 (1H, t), 6,91 – 6,87 (2H, m), 6,80 (1H, ddd), 4,99 (1H, dd), 4,88 (1H, p), 4,81 (1H, d), 4,65 – 4,51 (2H, m), 3,90 (3H, dd), 3,96 – 3,85 (3H, m), 3,44 – 3,34 (4H, m), 2,06 (1H, dq), 2,01 – 1,88 (1H, m), 1,85 (2H, br. d), 1,53 (2H, qd), 1,34 (3H, d). LCMS: $[M+H]^+ = 580$.

Ví dụ 697: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit



Phương pháp A:

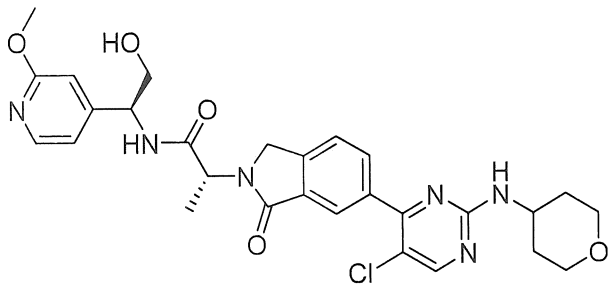
Xử lý dung dịch được khuấy chứa axit (R)-2-(6-(5-clo-2-((2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (chế phẩm 417, 2,2 g, 4,78 mmol), (S)-2-amino-2-(3-flo-5-metoxyphenyl)etanol hydroclorua (1,167 g, 5,26 mmol) và DIPEA (2,76 ml, 15,79 mmol) trong DMF khan (5 ml) với TBTU (1,997 g, 6,22 mmol). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và cho dung dịch màu vàng thu được phân bố giữa DCM (200 ml) và nước (200 ml). Thu hồi pha hữu cơ

và rửa tiếp bằng $NaHCO_3$ 10% trong nước (100ml), HCl 1M (100ml) và nước (2 x 100ml), làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Hòa tan phần cặn trong DCM và tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 80 g, EtOAc 0-100% trong heptan). Sau đó, nghiền nhỏ sản phẩm này với dietyl ete/heptan và lọc kết tủa tạo thành, sau đó làm khô trong bình hút ẩm ở 56°C qua đêm. Hòa tan chất rắn này trong hỗn hợp gồm DCM, etyl axetat và axetonitril và cô dung dịch này đến khi khô. Nghiền nhỏ phần cặn bằng dietyl ete và lọc kết tủa tạo thành và làm khô trong chân không ở 60°C thu được hợp chất nêu tại đề mục (2,2 g, 79%) là chất rắn màu vàng. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,64 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 6,78 - 6,66 (m, 3H), 5,02 (q, 1H), 4,93 (t, 1H), 4,88 - 4,74 (m, 2H), 4,64 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,59 - 3,51 (m, 2H), 1,46 (d, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 581$.

Quy trình B:

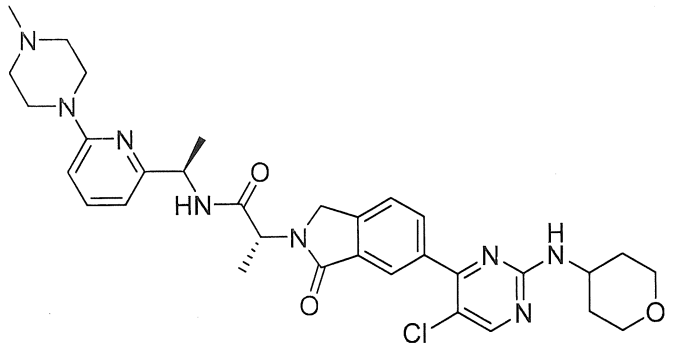
Tạo huyền phù hỗn hợp gồm axit (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (chế phẩm 349) (185 mg, 0,525 mmol), 2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-amin hydroclorua (85 mg, 0,630 mmol) và xezi cacbonat (455 mg, 1,397 mmol) trong DMF khan và khử khí thể huyền phù này bằng cách sục dòng khí nitơ qua trong 5 phút. Thêm t-BuBrettPhos Allyl (Pd-175) (24,62 mg, 0,032 mmol) vào và gia nhiệt hỗn hợp ở 70°C bằng cách chiếu vi sóng trong 2 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và xử lý với DIPEA (0,212 ml, 1,211 mmol) và (S)-2-amino-2-(3-flo-5-metoxyphenyl)etanol hydroclorua (163 mg, 0,734 mmol). Sau khi khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, thêm TBTU (177 mg, 0,551 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này thêm 1,5 giờ nữa. Pha loãng thể huyền phù này bằng DCM (50 ml) và rửa hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ 2M (20 ml), dung dịch axit xitric 10% (20 ml) và nước (20 ml). Thu hồi pha hữu cơ, làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, cột 12 g, EtOAc 0-100% trong isohexan) thu được hợp chất nêu tại đề mục (55 mg, 25,8%) là chất rắn có màu kem.

Ví dụ 698: (2R)-2-(6-{5-Clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit



Thêm TBTU (0,095 g, 0,29 mmol) vào hỗn hợp gồm (2S)-2-amino-2-(2-metoxypyridin-4-yl)etanol HCl (0,047 g, 0,23 mmol), axit (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanoic (chế phẩm 99, 0,080 g, 0,19 mmol) và DIPEA (0,0101 mL, 0,58 mmol) trong DCM (1,9 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách pha loãng với nước và chiết bằng EtOAc (x3). Rửa các lớp hữu cơ gom lại bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô đến khi khô. Tinh chế phần cặn bằng thiết bị Biotage (EtOAc/MeOH 0-15%) thu được hợp chất nêu tại đề mục là chất rắn không màu. 1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,67-8,51 (1H, m), 8,36 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,12-8,03 (2H, m), 7,73 (1H, d), 6,96 (1H, dd), 6,80 (1H, s), 5,11 (1H, q), 4,98-4,91 (1H, m), 4,85 (1H, d), 4,71 (1H, d), 4,11-4,03 (1H, m), 4,02-3,96 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,84-3,72 (2H, m), 3,55 (2H, td), 2,02 (3H, d), 1,72-1,55 (5H, m). [M+H]+ = 567.

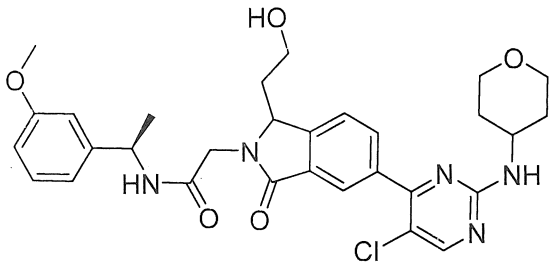
Ví dụ 699: (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit



Được điều chế từ (1R)-1-[6-(4-Metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etan-1-amin (chế phẩm 418) và axit (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanoic (chế phẩm 99) sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 2. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (1H, s), 8,36 (1H, d), 8,05 (1H, s), 7,99 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,49 (1H, dd), 6,66 (1H, d), 6,59 (1H, d), 4,98 (1H, q),

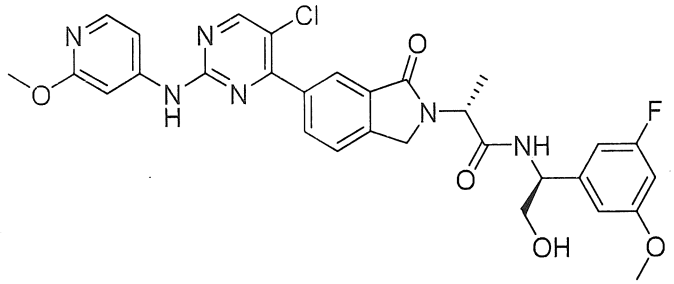
4,84-4,70 (2H, m), 4,63 (1H, d), 3,99-3,83 (3H, m), 3,46 (4H, t), 2,39-2,33 (4H, m), 2,20 (3H, s), 1,85 (2H, d), 1,61-1,43 (5H, m), 1,34 (3H, d).. LCMS: $[M+H]^+ = 619$.

Ví dụ 700: 2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)-N-((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)axetamit



Được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với ví dụ 601. LC-MS : [M+H]+ = 580 (cũng xem Chế phẩm 338).

Ví dụ 701: (R)-2-(6-(5-clo-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)propanamit



Quy trình A:

Thêm TBTU (3,19 g, 9,95 mmol) vào dung dịch chứa axit (R)-2-(6-(5-clo-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (3,4 g, 7,65 mmol), (S)-2-amino-2-(3-flo-5-metoxyphenyl)etanol hydroclorua (2,035 g, 9,18 mmol), và DIPEA (4,14 ml, 23,72 mmol) trong DMF khan (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Thêm dung dịch NH_4Cl trong nước bão hòa (200 mL) vào và khuấy hỗn hợp này cho đến khi tạo thành kết tủa màu kem. Pha loãng huyền phù tạo thành bằng nước (100 mL) và lọc kết tủa, rửa bằng nước và làm khô không hoàn toàn trong tủ sấy chân không thu được chất rắn màu kem. Hòa tan chất rắn này trong EtOAc và rửa hỗn hợp này bằng $NaHCO_3$ (200 mL). Tách các pha này ra và chiết lớp nước này bằng EtOAc (2 x 100 mL). Rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước muối (3 x 100 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi thu được bọt màu vàng nhợt, làm khô bọt này

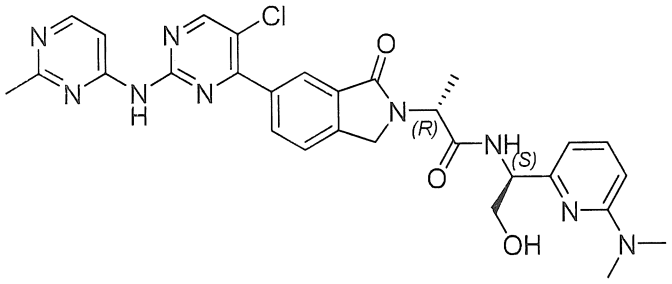
trong tủ sấy chân không ở 50°C qua đêm. Nghiền nhỏ chất rắn này với Et_2O và thu hồi kết tủa tạo thành bằng cách lọc thu được chất rắn màu nâu nhạt, làm khô chất rắn này trong bình làm khô ở 45°C qua đêm thu được 4,5g chất rắn màu nâu nhạt (93%). Gom với mẻ thứ hai (3g) được điều chế theo quy trình tương tự và hòa tan hỗn hợp này trong EtOAc (600 mL), rửa bằng nước muối (4 x 200 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi ở 45°C thu được chất rắn (7,75 g). Nghiền nhỏ chất rắn này với Et_2O (200 mL) và lọc kết tủa tạo thành, rửa bằng Et_2O dư và để đến khi khô dưới áp suất giảm thu được chất rắn ướt, làm khô tiếp chất rắn này trong bình làm khô ở 45°C qua đêm. Sau đó tạo huyền phù sản phẩm này trong MeCN (3 x 50 mL) và cô hỗn hợp này trong chân không. Sau đó chất rắn tạo thành được để đến khi khô trong bình làm khô ở 45°C thu được hợp chất nêu tại đề mục (6,55g, 82%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,40 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,78 - 6,65 (m, 3H), 5,01 (q, 1H), 4,93 (t, 1H), 4,87 - 4,78 (m, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,59 - 3,52 (m, 2H), 1,46 (d, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 607$.

Quy trình B:

Thêm $Pd(PPh_3)_4$ (48,9 mg, 0,042 mmol) vào hỗn hợp được khử khí (3 x sử dụng nitơ) chứa thể huyền phù của (R)-N-((S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)-2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-yl)propanamit (422 mg, 0,847 mmol), 4,5-diclo-N-(2-metoxypyridin-4-yl)pyrimidin-2-amin (270 mg, 0,847 mmol) và Na_2CO_3 2M (0,847 mL, 1,693 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL, 58,5 mmol). Khử khí tiếp hỗn hợp phản ứng này, sau đó khuấy ở 85°C trong 1,5 giờ trong môi trường khí nitơ. Để hỗn hợp này nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (30 mL). Chiết sản phẩm thô bằng EtOAc (2 x 30 mL) và rửa các dịch chiết hữu cơ gom lại bằng nước : nước muối tỷ lệ 1 : 1 (40 mL), nước muối (30 mL), làm khô ($MgSO_4$), lọc sau đó cô trong chân không còn lại bọt màu nâu (505 mg). Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, EtOAc 10-100% trong iso-hexan) thu được chất rắn màu vàng nhợt (195 mg). Tái tinh chế sản phẩm này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, MeOH 0 - 4% trong DCM), sau đó tinh chế lại bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, THF 0-100% trong DCM) thu được chất rắn màu trắng (39 mg). Tinh chế các phân đoạn hỗn hợp tiếp bằng phương pháp sắc ký (RP Flash C18, dung dịch 10-80% gồm axit formic 0,1% trong MeCN : axit formic 0,1% trong nước) thu được chất rắn màu nâu nhợt. Gom các mẻ lại

và tinh chế lại bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, (MeOH 10% trong DCM) 0 - 50% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (72 mg, 13,59%) là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 702: (R)-2-(6-(5-clo-2-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(6-(dimetylamino)pyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl)propanamit.



Quy trình A:

Thêm DMF (109 mL) vào bình cầu đáy tròn dung tích 500 mL chứa axit (R)-2-(6-(2,5-diclopyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoic (4,4 g, 10,87 mmol), 2-metylpyrimidin-4-amin (1,542 g, 14,13 mmol) và xezi cacbonat (7,44 g, 22,83 mmol). Tạo chân không hệ phản ứng này và làm đầy lại bằng khí nitơ (x 3), gia nhiệt đến 75°C và khuấy trong 10 phút. Thêm XantPhos Allyl (Pd-177) (0,414 g, 0,543 mmol) vào và tạo chân không hệ này và làm đầy lại bằng khí nitơ (x 3), khuấy hỗn hợp này ở 75°C trong 2,5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm (S)-2-amino-2-(6-(dimetylamino)pyridin-2-yl)etanol (2,257 g, 11,96 mmol) vào trong DMF (27 mL) tiếp theo là N-metylmorpholin (5,38 ml, 48,9 mmol) vào. Làm lạnh hỗn hợp này bằng nước đá và thêm TBTU (5,76 g, 17,93 mmol) vào. Để hỗn hợp này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng Et_2O (350 mL) và lọc kết tủa tạo thành trong chân không, rửa bằng Et_2O (4 x 100 mL) thu được chất rắn màu vàng đậm (16,5 g). Tạo huyền phù chất rắn này trong nước (50 mL) và lọc trong chân không, sau đó rửa bằng nước (4 x 50 mL) và làm khô thu được chất rắn màu vàng nhạt hơn (14,05 g). Hòa tan một phần chất rắn này trong MeOH 10%/DCM (150 mL) và lọc kết tủa tạo thành và rửa bằng MeOH 10%/DCM (2 x 100 mL). Hấp phụ dịch lọc trên silica và tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, (NH_3 0,7 M/MeOH) 0 - 10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (3,63 g, hiệu suất 56,2%) là chất rắn màu vàng nhợt. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,77 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,19 - 8,10 (m, 1H), 8,12 - 8,00 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 1H), 6,50 (dd,

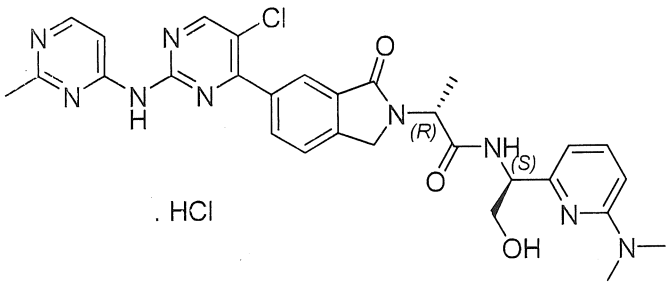
2H), 5,06 (q, 1H), 4,95 - 4,58 (m, 4H), 3,77 - 3,64 (m, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 2,97 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 1,49 (d, 3H). LCMS: $[M+H]^+ = 588$.

Lưu ý: Các hệ các chất xúc tác khác (Xanpthos/$Pd(OAc)_2$, Xantphos Pd G3) có thể được sử dụng trong bước đầu tiên.

Quy trình B:

Nạp 4,5-diclo-N-(2-metylpyrimidin-4-yl)pyrimidin-2-amin (124 mg, 0,485 mmol) và (R)-N-((S)-1-(6-(dimetylamino)pyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl)-2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-yl)propanamit (200 mg, 0,405 mmol) vào ống vi sóng. Thêm 1,4-dioxan (2 mL) và natri cacbonat (2 M trong nước) (0,405 mL, 0,809 mmol) vào và khử khí hỗn hợp này trong 5 phút trước khi thêm $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2C_{l2}$ (16,52 mg, 0,020 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 80°C trong 1,5 giờ trong môi trường khí nitơ, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước (10 mL). Tách kết tủa bằng cách lọc và rửa bằng nước (30 mL). Hòa tan chất rắn này trong DCM/MeOH (9:1, 100 mL) và cho đi qua thiết bị tách pha sau đó hấp phụ trên silica gel. Tinh chế sản phẩm thô này bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, (amoniac 0,7 M/MeOH) 0 - 10% trong DCM) thu được hợp chất nêu tại đề mục (168 mg, 68,5%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ.

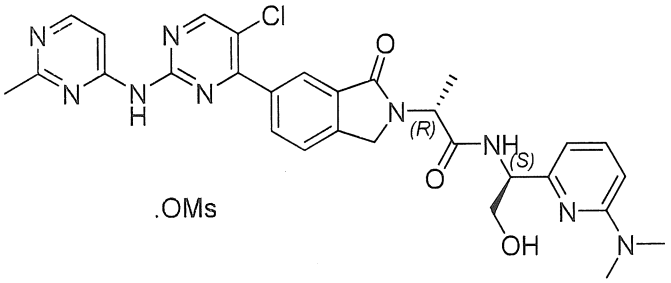
Ví dụ 702a: Muối (R)-2-(6-(5-clo-2-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(6-(dimetylamino)pyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl)propanamit hydroclorua



Thêm HCl (2N trong Et_2O, 127 □L, 1 mol. đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ ví dụ 702 (154 mg) trong THF (8 mL). Thu hồi kết tủa tạo thành bằng cách lọc và tiếp đó rửa bằng THF và EtOAc. Hợp chất nêu tại đề mục thu được là chất rắn màu trắng (55 mg). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11,72 (1H, br s), 8,95 (1H, s), 8,64 (1H, d), 8,48 (1H, br s), 8,24 (1H, d), 8,17 (1H, s), 8,10 (1H, dd), 7,84 (1H, d),

7,58 (1H, br s), 6,63 (2H, m), 5,06 (1H, q), 4,94-4,75 (2H, m), 4,68 (1H, d), 3,76-3,58 (3H, m), 3,05 (6H, s), 2,63 (3H, s), 1,51 (3H, d). LCMS: $[M+H]^+ = 588$.

Ví dụ 702b: muối (R)-2-(6-(5-clo-2-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(6-(dimetylamino)pyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl)propanamit metansulfonat

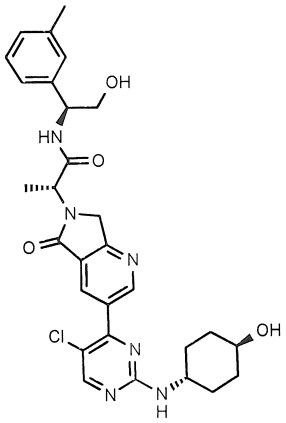
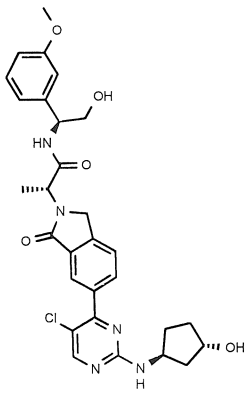


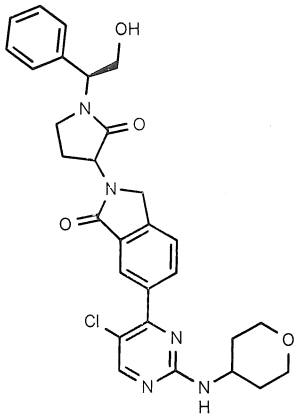
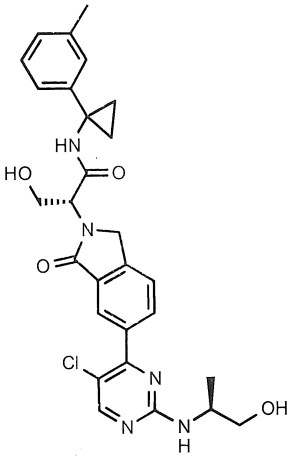
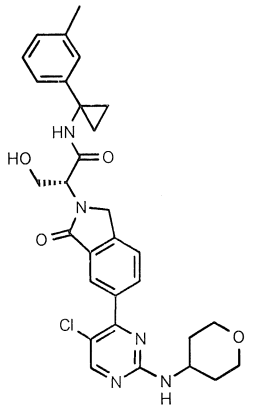
Thêm axit metansulfonic (24,8 mg, 1 mol. đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa sản phẩm từ ví dụ 702 (152 mg) trong THF (8 mL). Thu hồi kết tủa tạo thành bằng cách lọc và tiếp đó rửa bằng THF và EtOAc. Hợp chất nêu tại đề mục thu được là chất rắn màu trắng (106 mg). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 12,06 (1H, br s), 9,00 (1H, s), 8,71 (1H, d), 8,59 (1H, br s), 8,31 (1H, d), 8,18 (1H, s), 8,11 (1H, dd), 7,85 (1H, d), 7,72 (1H, br s), 6,83 (1H, br s), 6,70 (1H, d), 5,11-4,94 (2H, m), 4,79 (1H, d), 4,68 (1H, d), 3,79-3,63 (2H, m), 3,12 (6H, s), 2,66 (3H, s), 2,33 (5H, s), 1,51 (3H, d). LCMS: $[M+H]^+ = 588$.

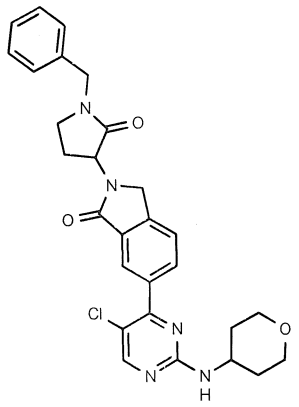
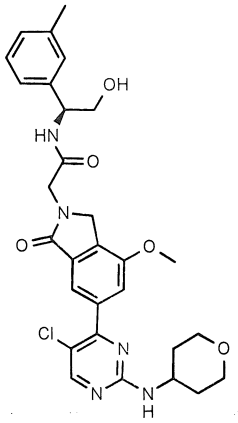
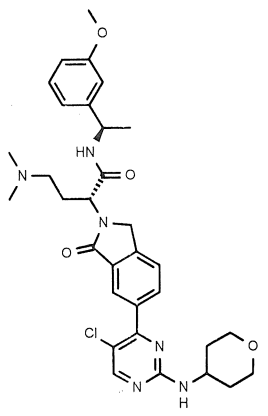
Các ví dụ 703-1123

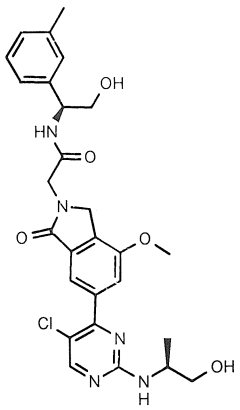
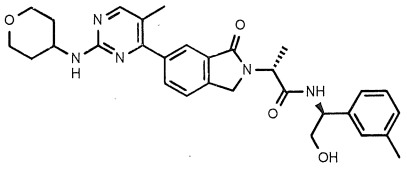
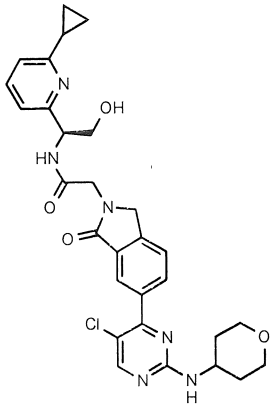
Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả ở đây trong phần Các ví dụ 1-702.

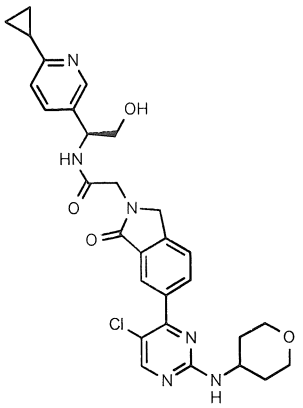
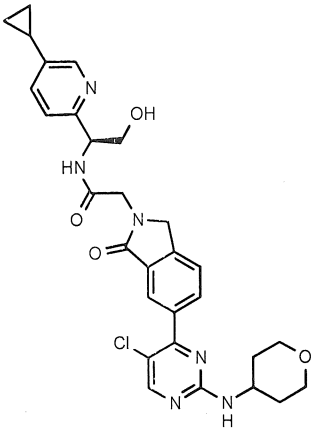
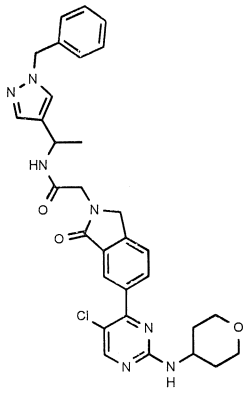
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ

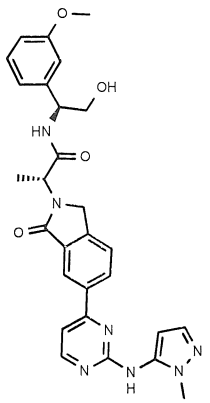
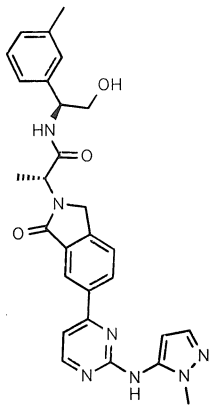
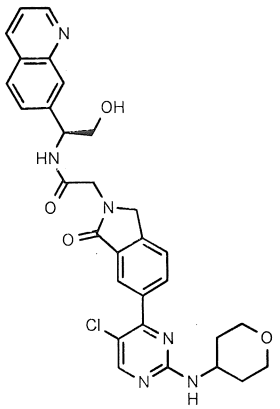
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
703		(2R)-2-[3-(5-clo-2-{[trans-4-hydroxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	565
	Không có ví dụ 704		
705		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(1S,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit	566

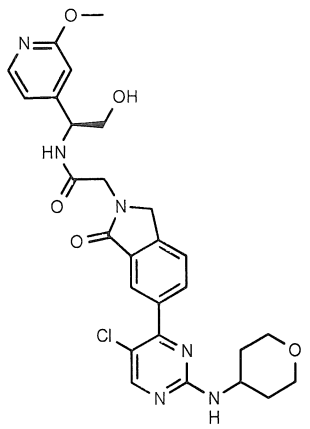
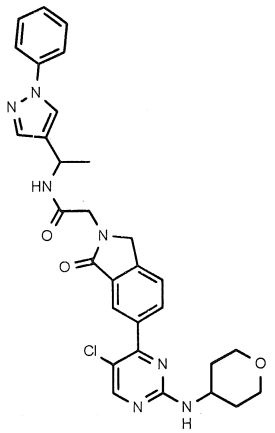
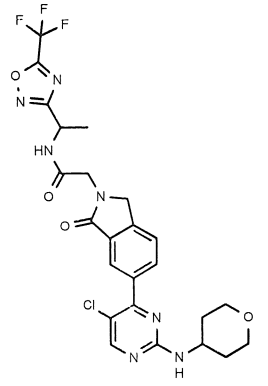
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
706		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{1-[(1S)-2-hydroxy-1-phenyletyl]-2-oxopyrolidin-3-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	548
707		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-hydroxy-N-[1-(3-metylphenyl)xyclopropyl] propanamit	536
708		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[1-(3-metylphenyl)xyclopropyl]-propanamit	562

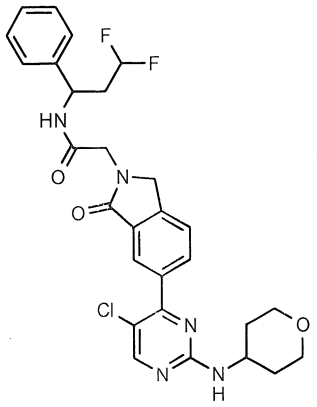
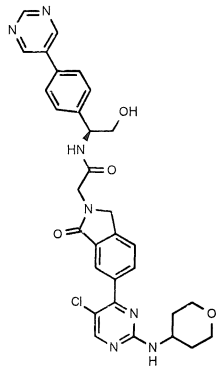
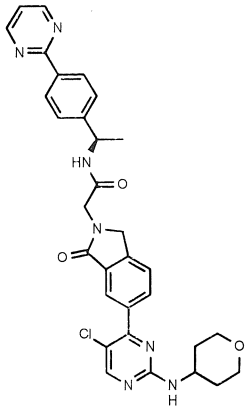
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
709		2-(1-benzyl-2-oxopyrolidin-3-yl)-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	518
710	Không có ví dụ 710		
711		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-metoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit	566
712		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-4-(dimetylamino)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]butanamit	607

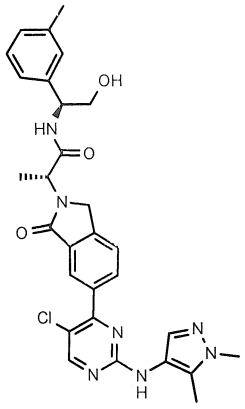
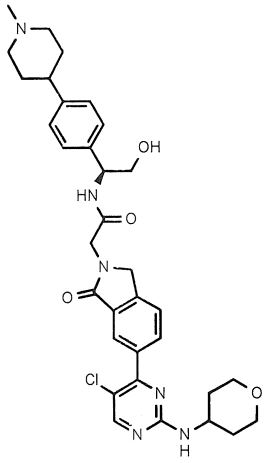
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
713		2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-4-metoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit	540
714		N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]-2-(6-{5-metyl-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit	530
715		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(6-xyclopropylpyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]axetamit	563

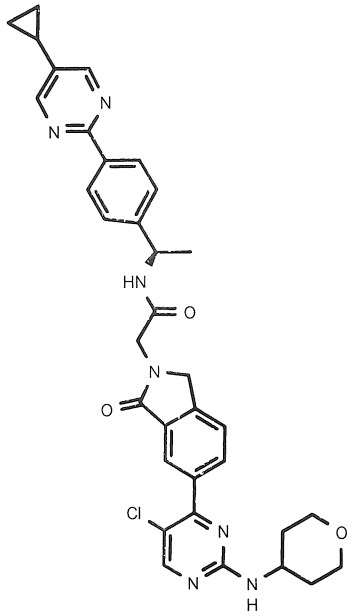
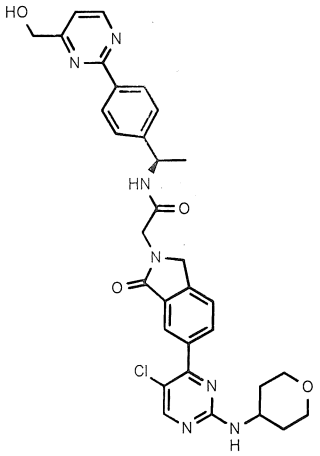
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
716		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-2-hydroxyetyl]axetamit	561 $[M-H]^-$
717		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-xyclopropylpyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]axetamit	563
718		N-[1-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit	586

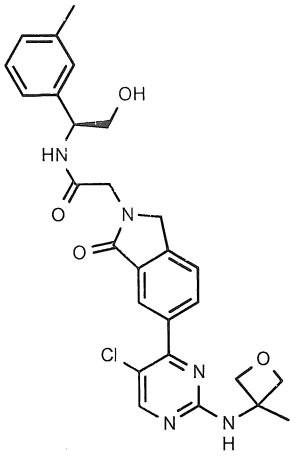
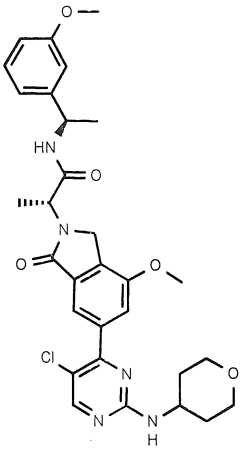
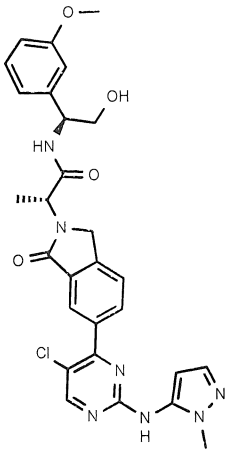
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
719		(2R)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]-2-(6-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	528
720		(2R)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]-2-(6-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	510 $[M-H]^-$
721		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(quinolin-7-yl)etyl]axetamit	573

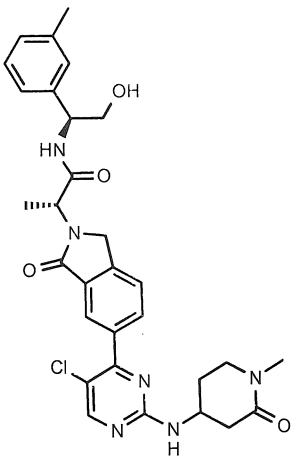
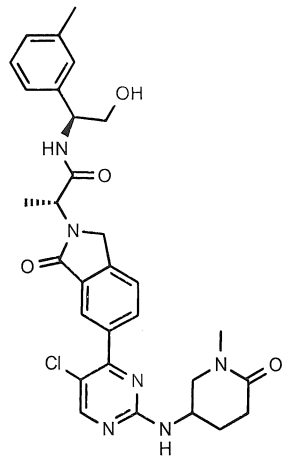
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
722		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]axetamit	553
723		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]axetamit	572
724		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]etyl}axetamit	566

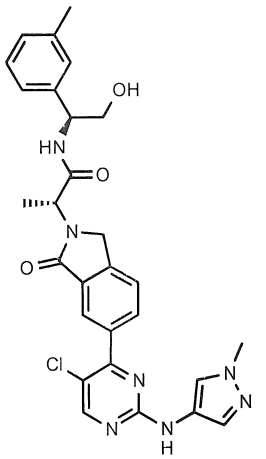
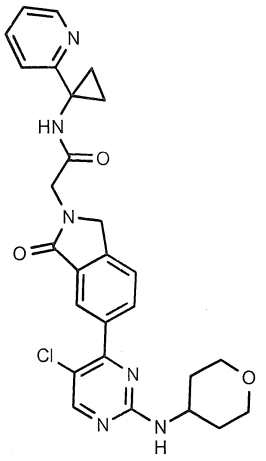
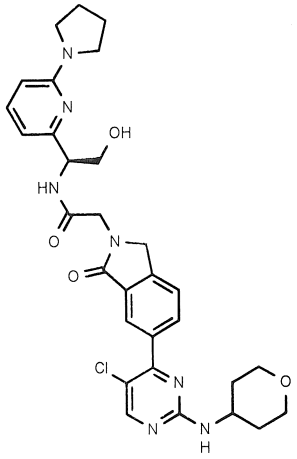
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
725		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(3,3-diflo-1-phenylpropyl)axetamit	556
726		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[4-(pyrimidin-5-yl)phenyl]etyl]axetamit	600
727		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[4-(pyrimidin-2-yl)phenyl]etyl]axetamit	584

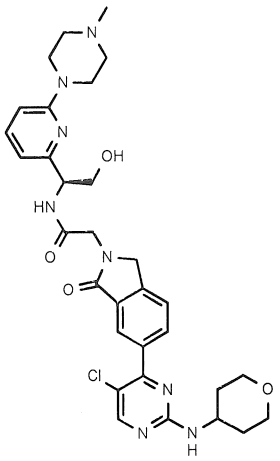
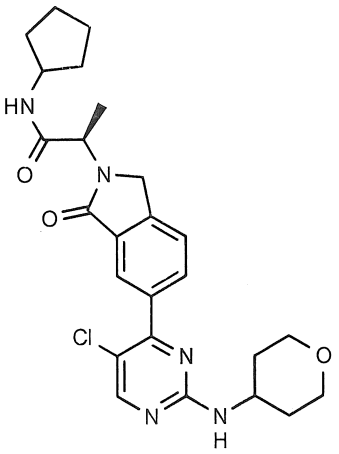
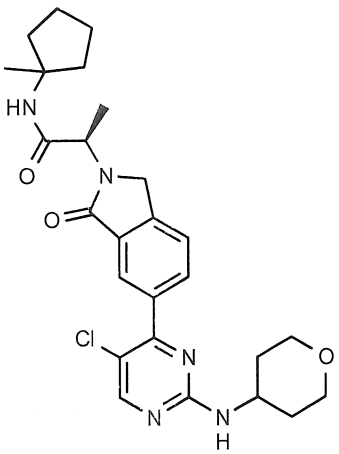
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
728		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	560
729	Không có ví dụ 729		
730		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[4-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl]etyl]axetamit	619

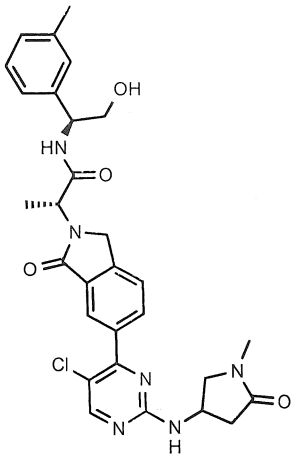
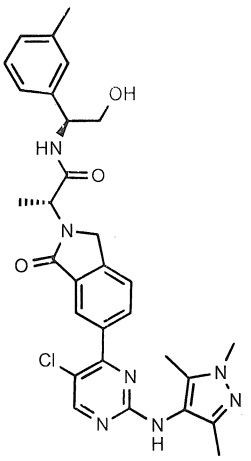
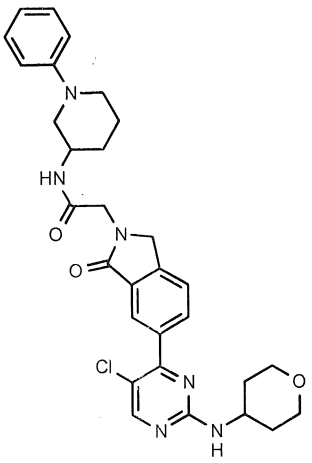
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
731		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[4-(5-xyclopropylpyrimidin-2-yl)phenyl]etyl]axetamit	624
732		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{4-[4-(hydroxymetyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}etyl]axetamit	614

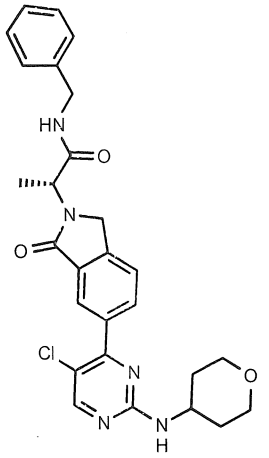
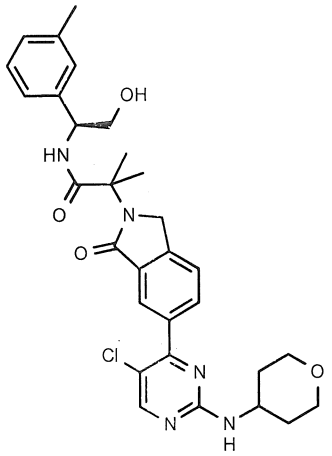
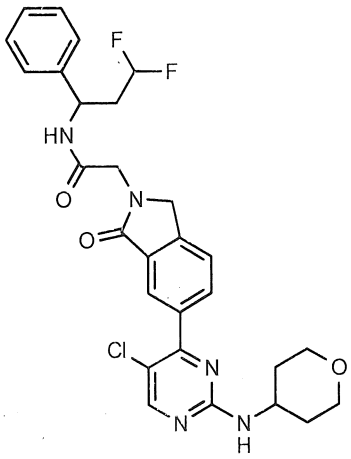
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
733		2-(6-{5-clo-2-[(3-metyloxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit	521 $[M-H]^-$
734		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-metoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit	580
735		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit	562

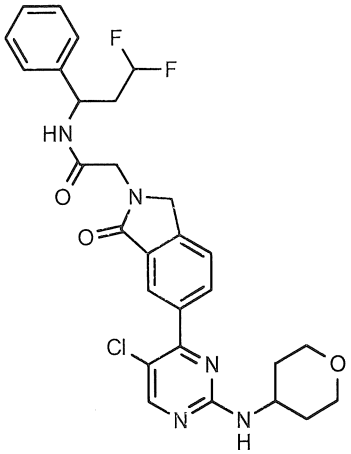
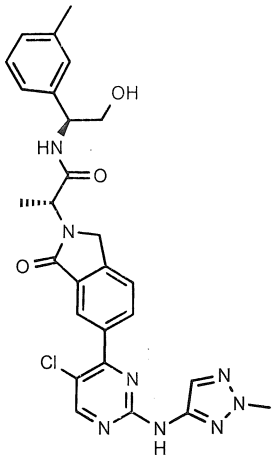
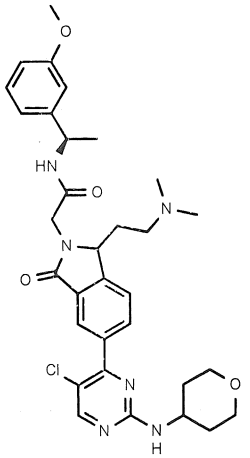
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
736	Không có ví dụ 736		
737		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-2-oxopiperidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	577
738		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	577
739	Không có ví dụ 739		

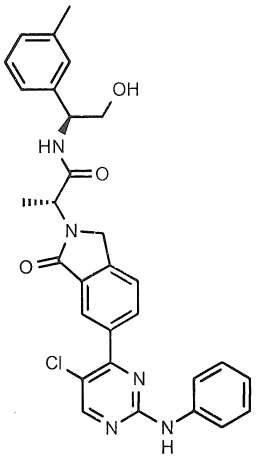
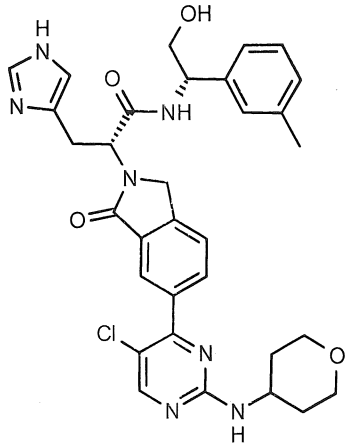
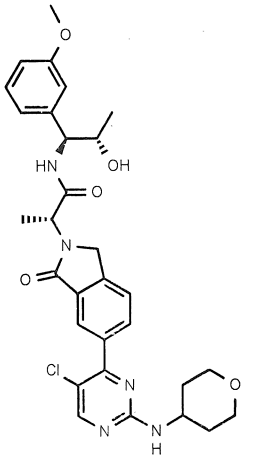
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
740		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	546
741		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(pyridin-2-yl)xyclopropyl]axetamit	519
742		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit	592

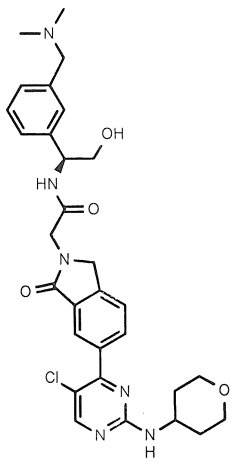
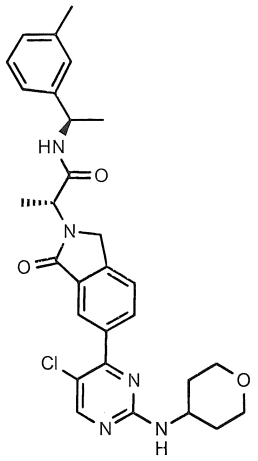
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
743		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit	621
744		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-xyclopentylpropanamit	484
745		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-metylxyclopentyl)propanamit	498

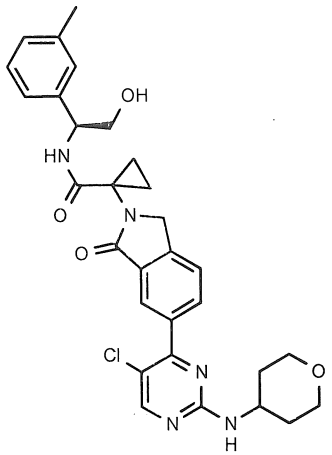
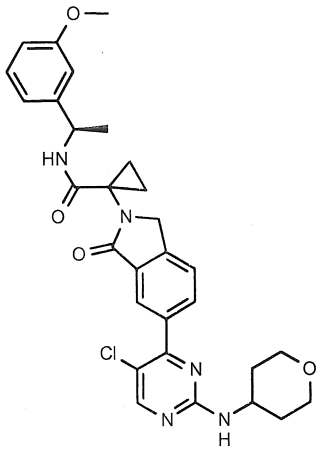
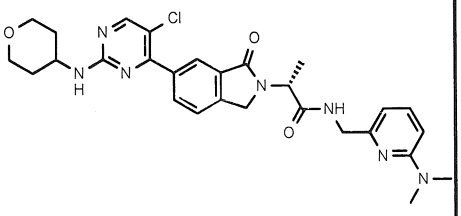
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
746		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-5-oxopyrolidin-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	563
747		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	574
748		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-phenylpiperidin-3-yl)axetamit	561

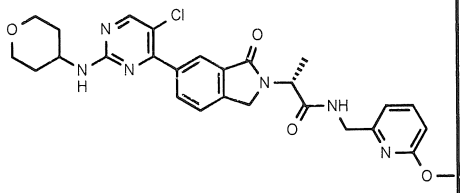
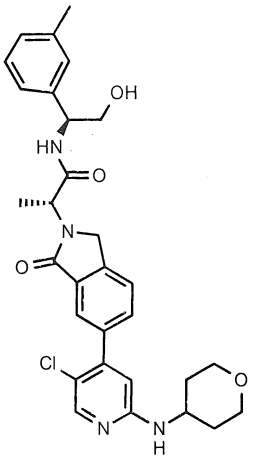
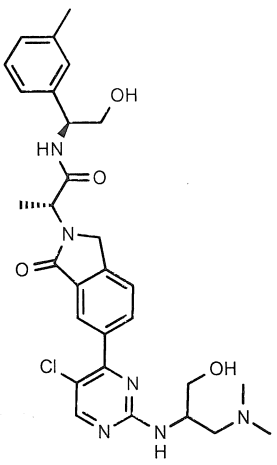
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
749		(2R)-N-benzyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	506
750		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]-2-metylpropanamit	564
751		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(3,3-diflo-1-phenylpropyl)axetamit Chất đồng phân lập thể 1	556

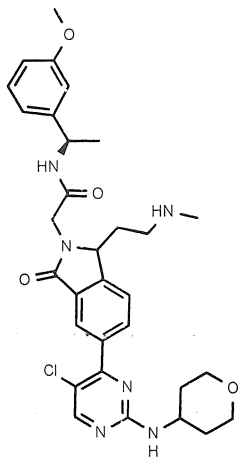
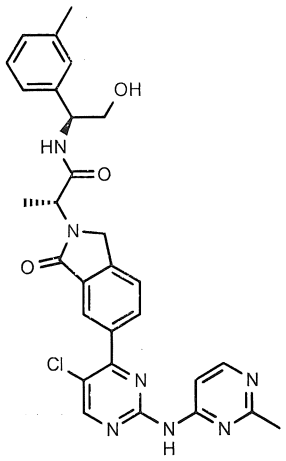
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
752		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(3,3-diflo-1-phenylpropyl)axetamit Chất đồng phân lập thể 2	556
753		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	547
754		2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-[2-(dimetylamino)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	607

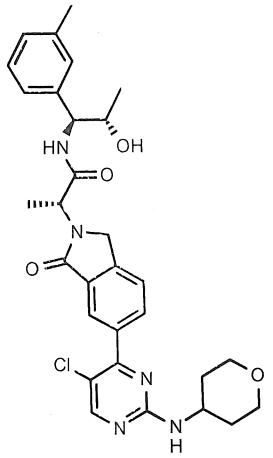
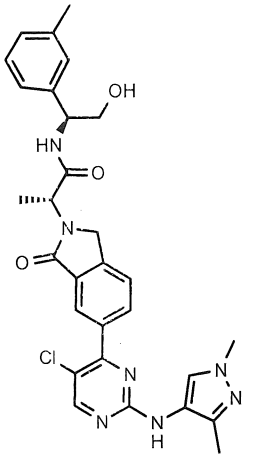
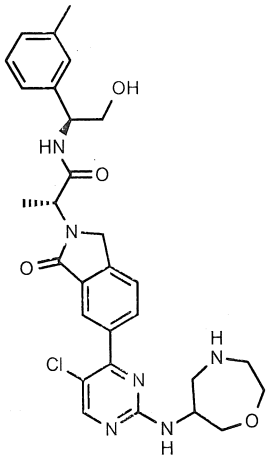
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
755		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(phenylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	542
756		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)propanamit	616
757		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)propyl]propanamit	580

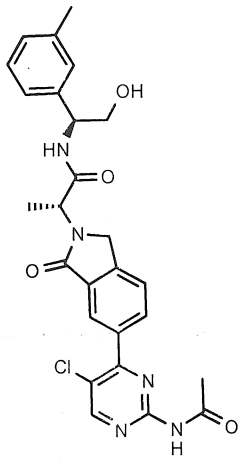
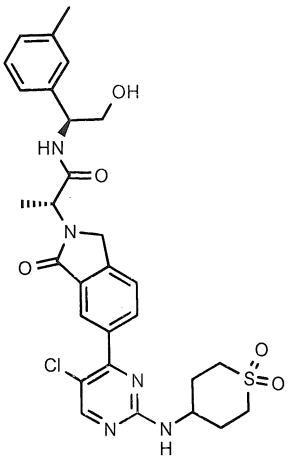
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
758		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-{3-[(dimetylamino)metyl]phenyl}-2-hydroxyetyl]axetamit	579
759		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	534
760	Không có ví dụ 760		

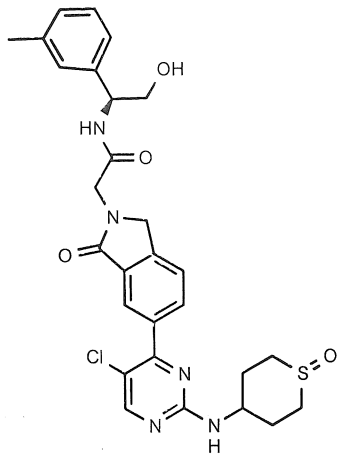
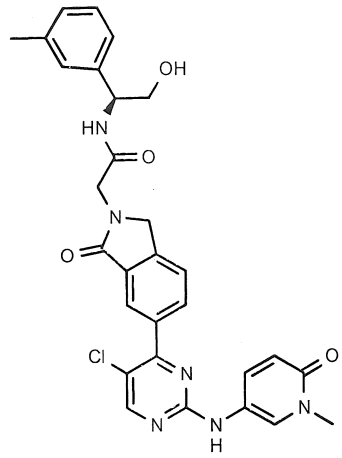
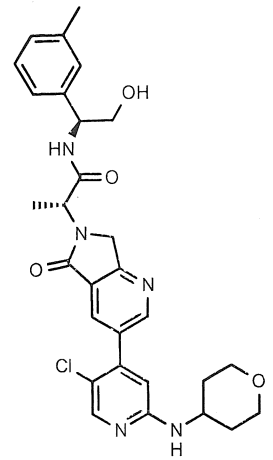
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
761		1-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]xyclopropan-1-carboxamit	562
762		1-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]xyclopropan-1-carboxamit	562
763		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]metyl}axetamit	550

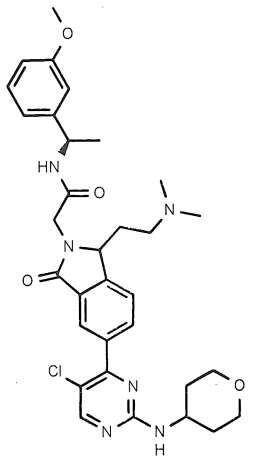
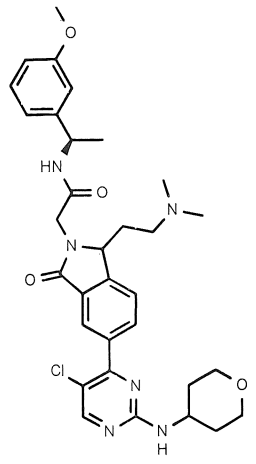
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
764		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(6-metoxypyridin-2-yl)metyl]axetamit	537
765		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	549
766		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[1-(dimetylamino)-3-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propana	567

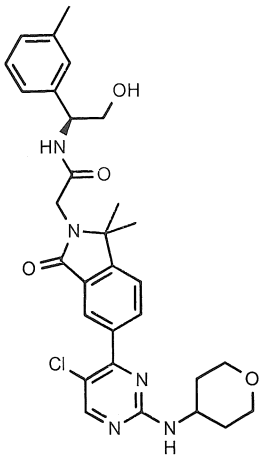
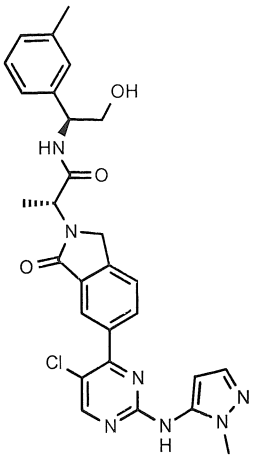
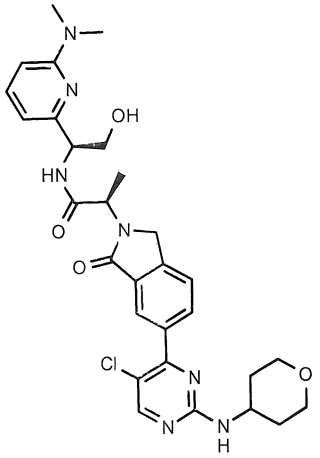
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
		mit	
767		2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-[2-(metylamino)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	593
768		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	558

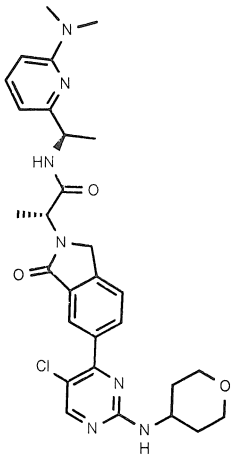
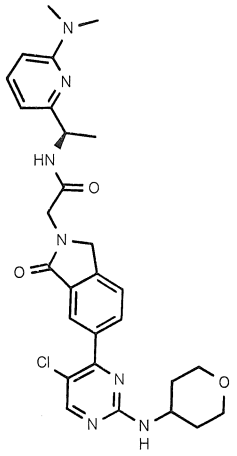
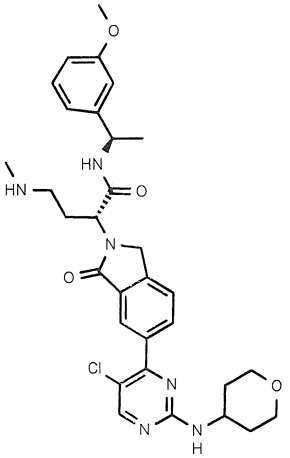
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
769		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)propyl]propanamit	564
770		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	560
771		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1,4-oxazepan-6-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	565

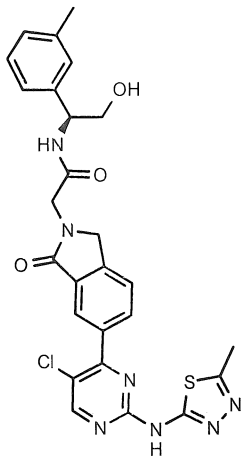
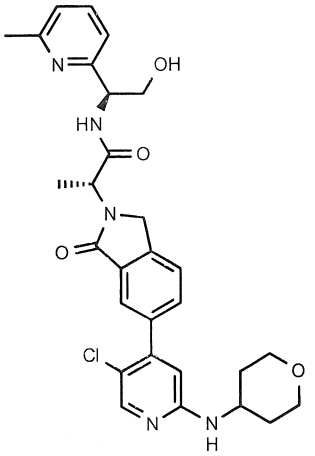
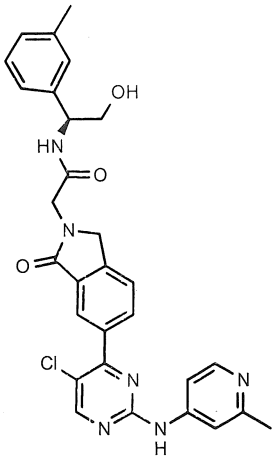
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
772	Không có ví dụ 772		
773		(2R)-2-[6-(5-clo-2-axetamidopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	508
774		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1,1-dioxo-1λ^6-thian-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	598

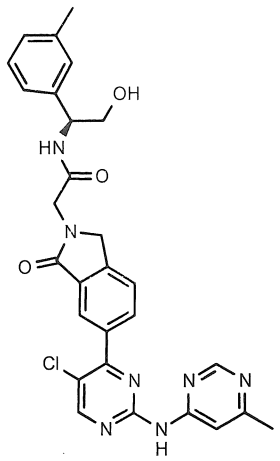
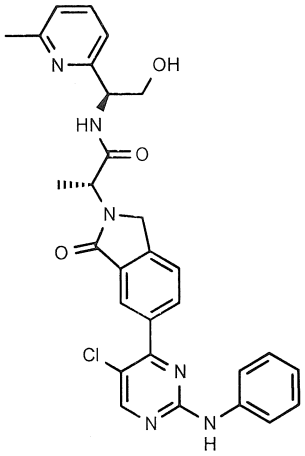
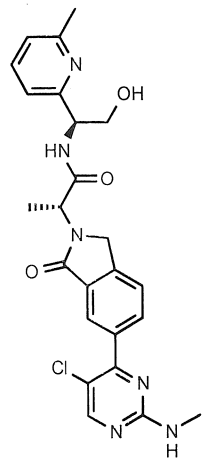
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
775		2-(6-{5-clo-2-[(1-oxo-1λ^4-thian-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit	568
776		2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit	559
777		(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	550

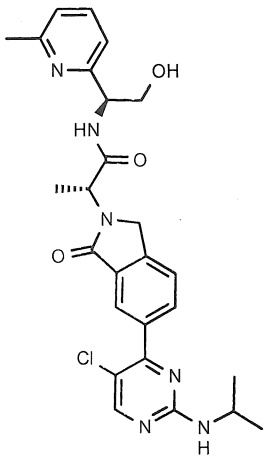
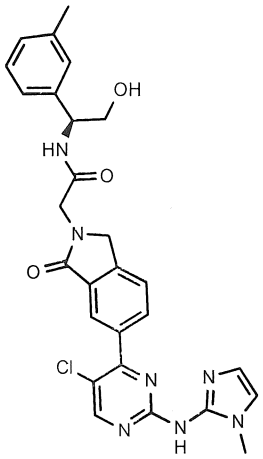
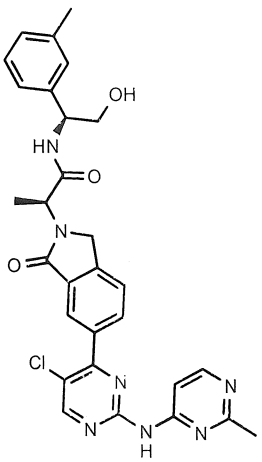
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
778		2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-[2-(dimetylamino)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit Chất đồng phân lập thể 1	607
779		2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-[2-(dimetylamino)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit Chất đồng phân lập thể 2	607

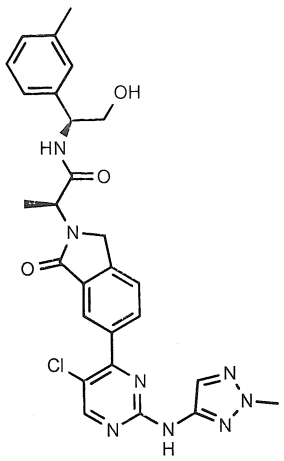
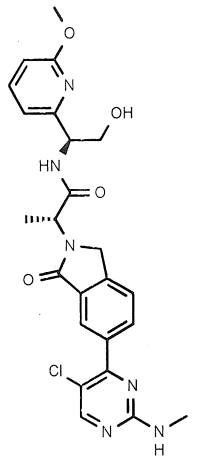
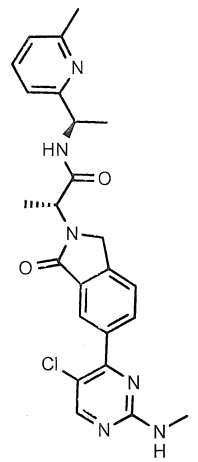
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
780		2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1,1-dimetyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit	564
781		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	546
782		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	580

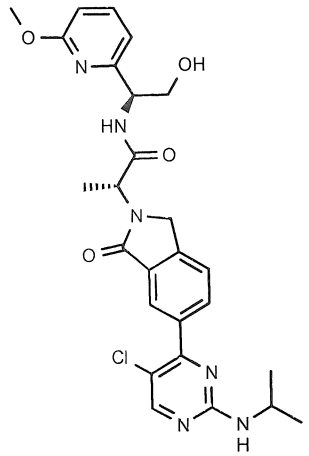
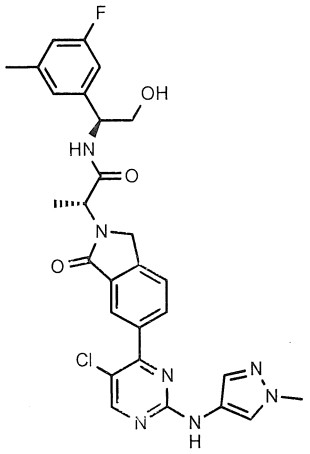
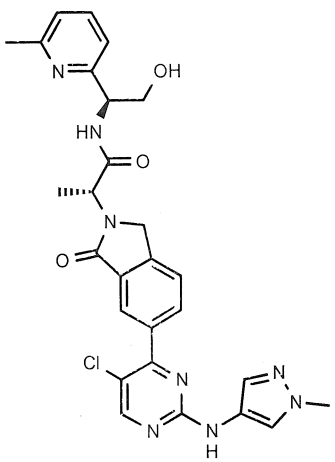
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
783		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	564
784		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]axetamit	550 $[M-H]^+$
785		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]-4-(metylamino)butanamit	593

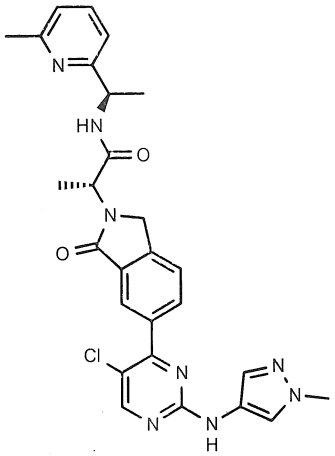
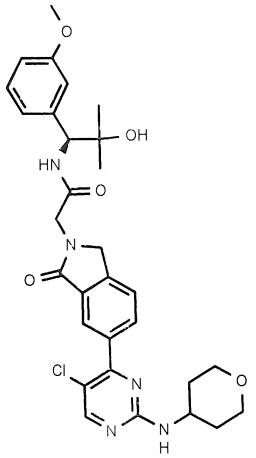
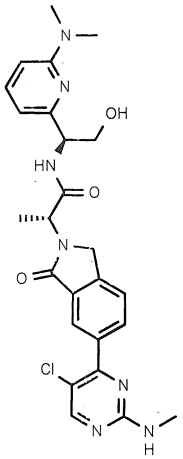
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
786		2-(6-{5-clo-2-[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit	550
787		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	550
788		2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit	543

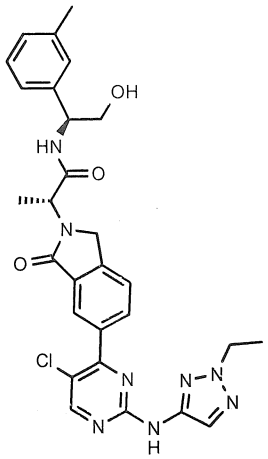
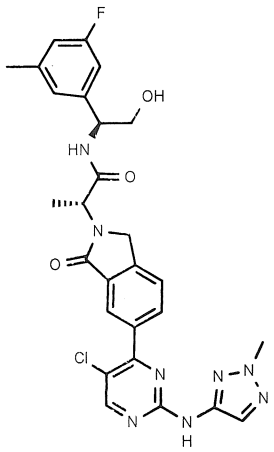
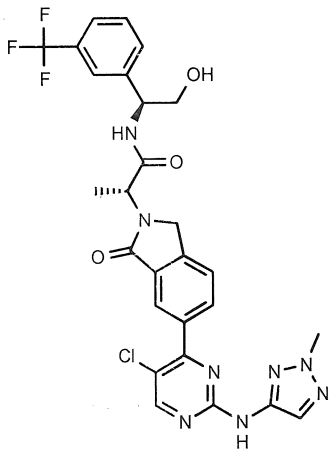
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
789		2-(6-{5-clo-2-[(6-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit	544
790		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(phenylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	543
791		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	481

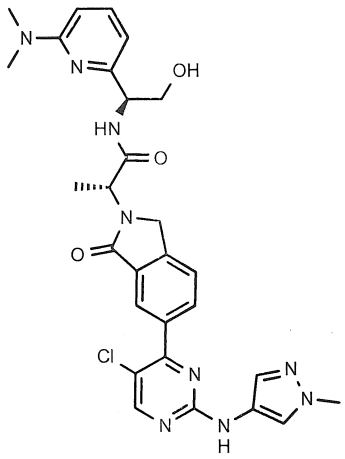
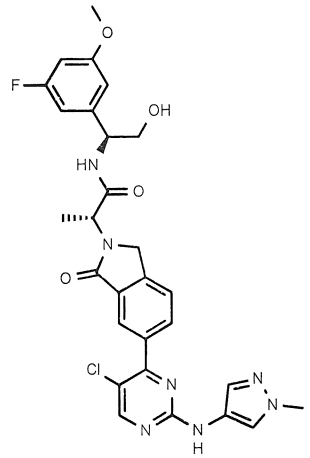
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
792		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	509
793		2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit	532
794		(2S)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	558

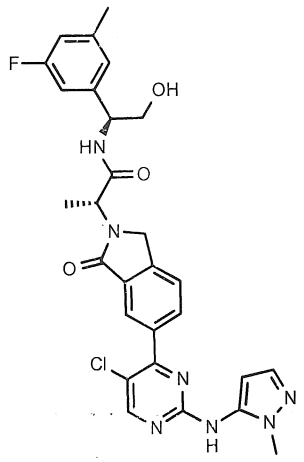
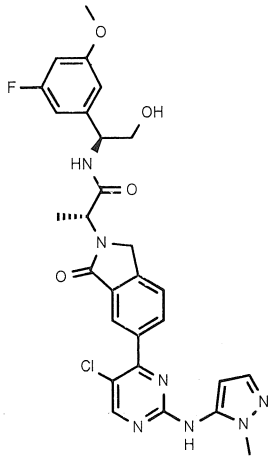
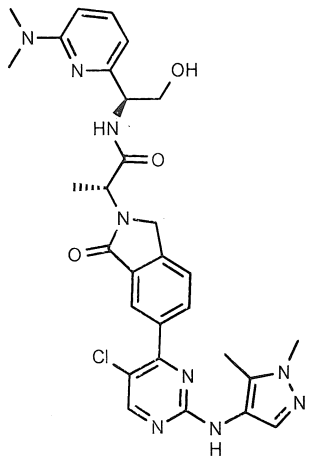
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
795		(2S)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	547
796		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit	497
797		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	465

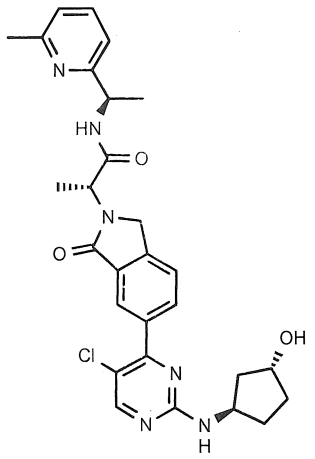
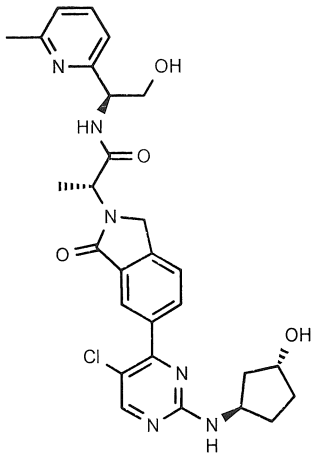
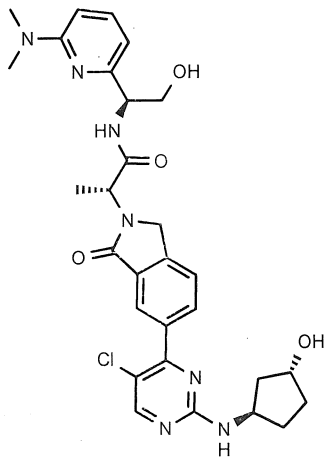
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
798		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit	525
799		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	564
800		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	547

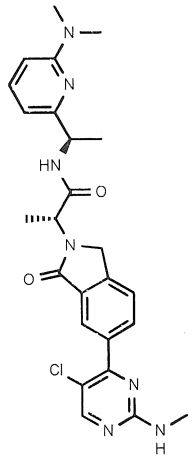
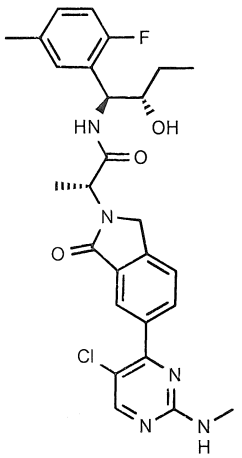
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
801		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	531
802		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)-2-metylpropyl]axetamit	580
803		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	510

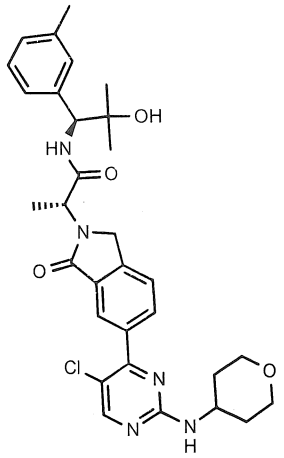
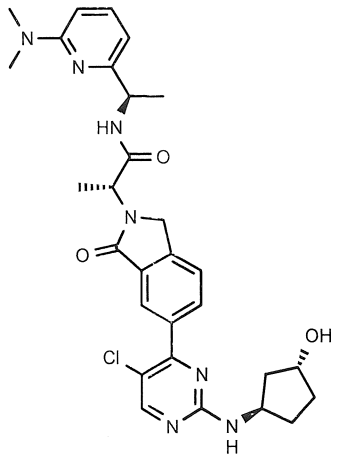
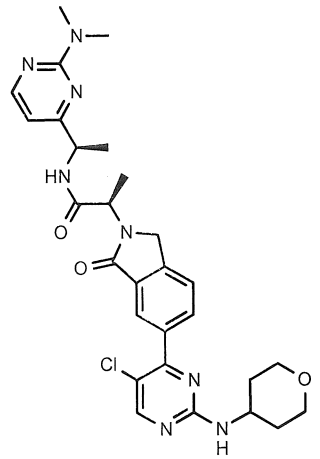
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
804		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-etyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	561
805		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	565
806		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[3-(triflometyl)phenyl]etyl]propanamit	599

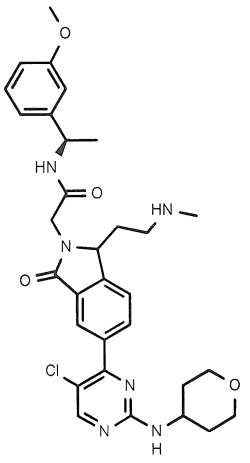
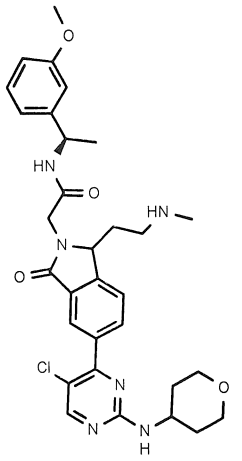
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
807	Không có ví dụ 807		
808		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	576
809		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	580

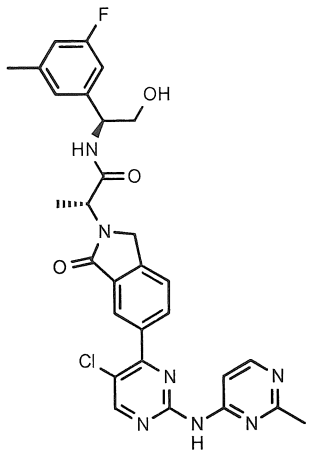
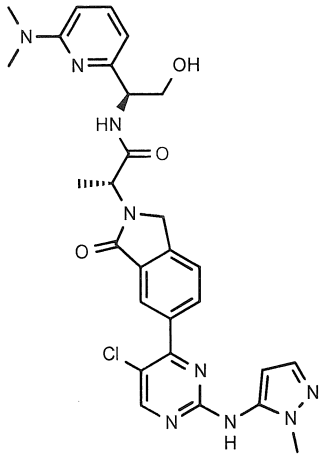
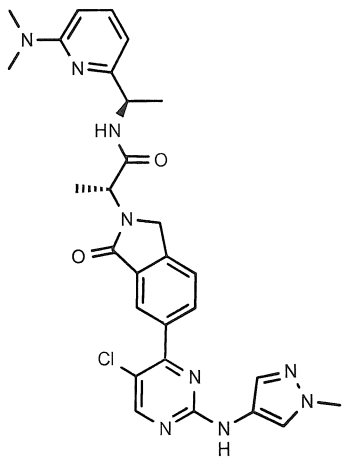
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
810		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	564
811		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	580
812		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	590

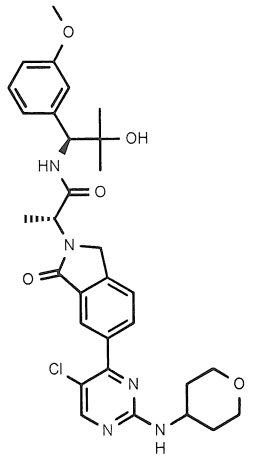
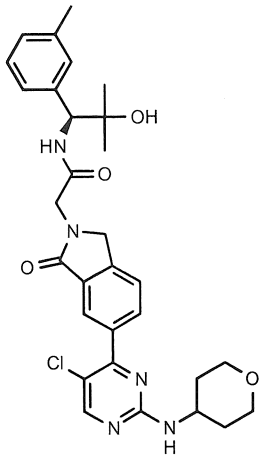
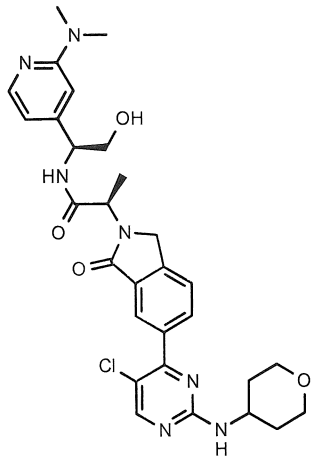
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
813		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	535
814		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	551
815		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-	580

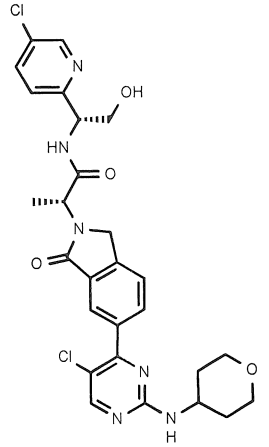
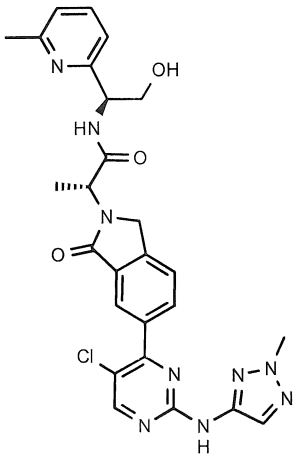
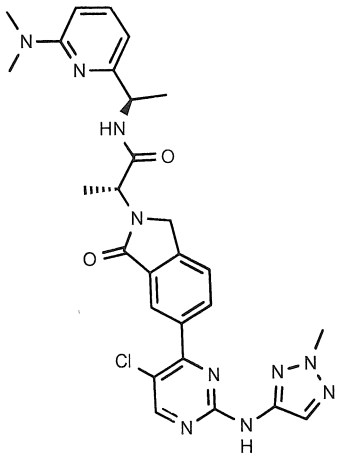
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
		hydroxyetyl]propanamit	
816		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	494
817		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-1-(2-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxybutyl]propanamit	526

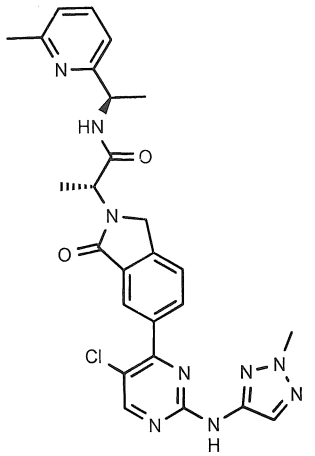
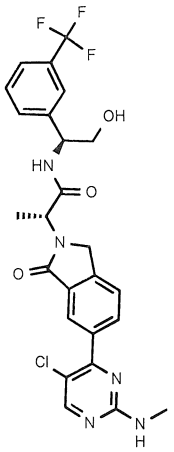
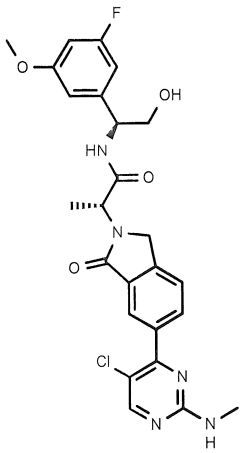
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
818		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-2-metyl-1-(3-metylphenyl)propyl]propanamit	578
819		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	564
820		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(dimetylamino)pyrimidin-4-yl]etyl]propanamit	565

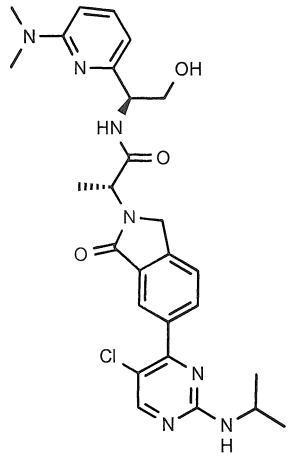
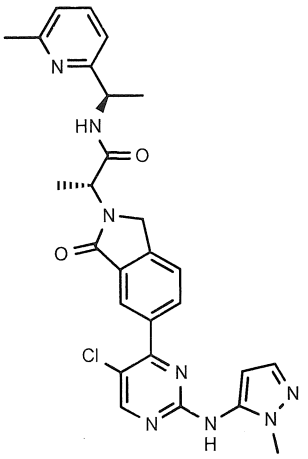
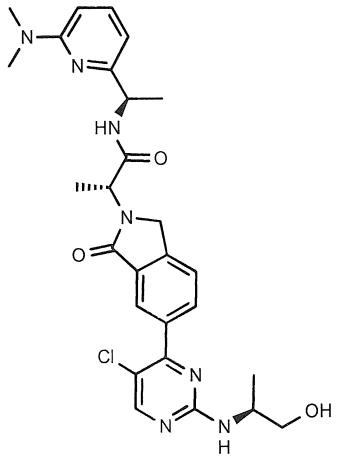
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
821		2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-[2-(metylamino)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit Chất đồng phân lập thể 1	593
822		2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-[2-(metylamino)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit Chất đồng phân lập thể 2	593

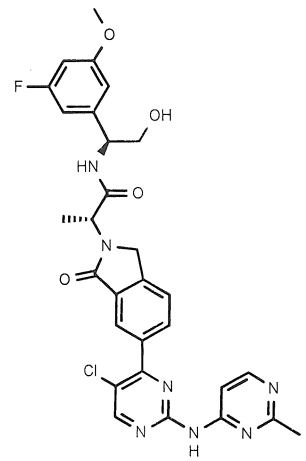
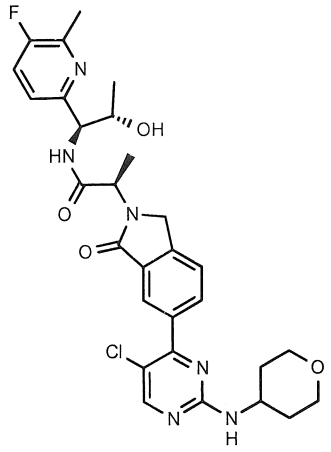
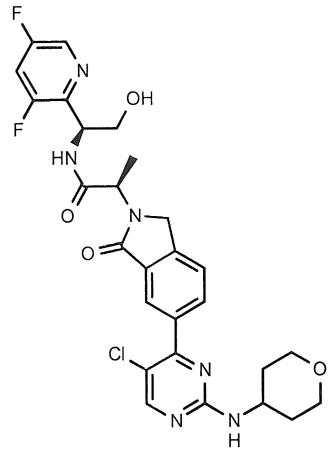
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
823		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	576
824		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	576
825		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	560

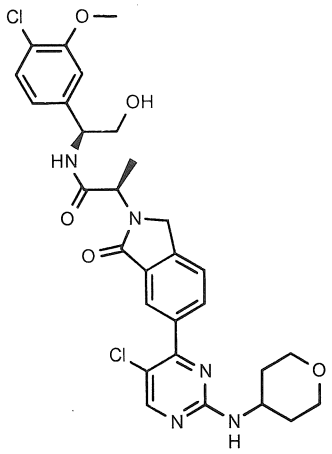
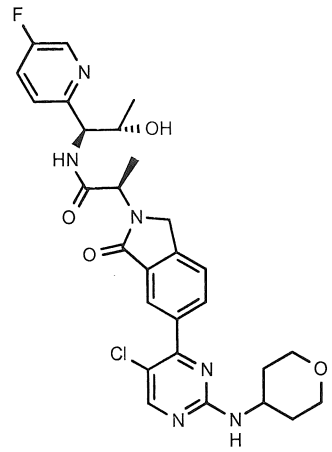
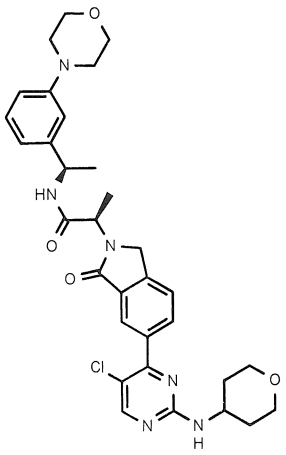
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
826		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)-2-metylpropyl]propanamit	594
827		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-2-metyl-1-(3-metylphenyl)propyl]axetamit	564
828		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	580

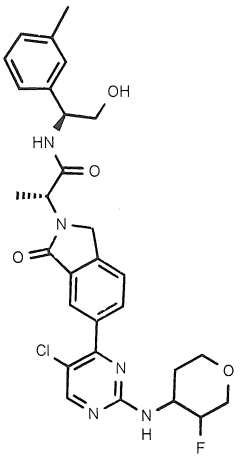
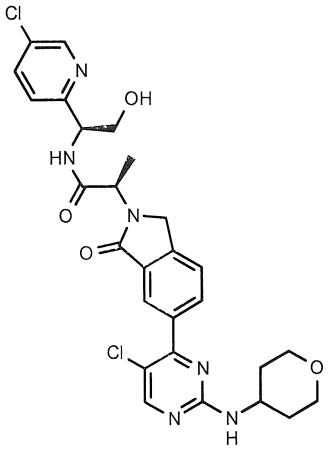
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
829		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit	571
830		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	548
831		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	561

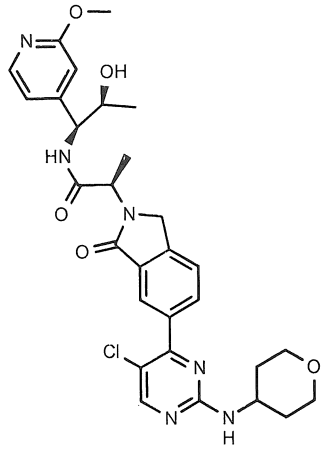
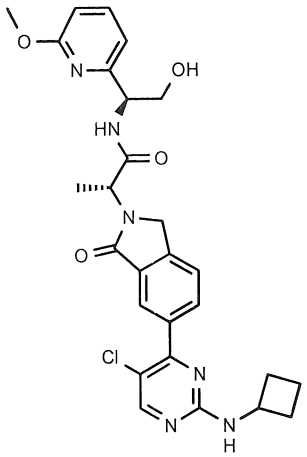
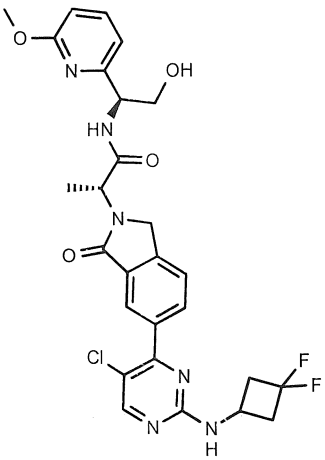
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
832		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	532
833		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[3-(triflometyl)phenyl]etyl]propanamit	534
834		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	514

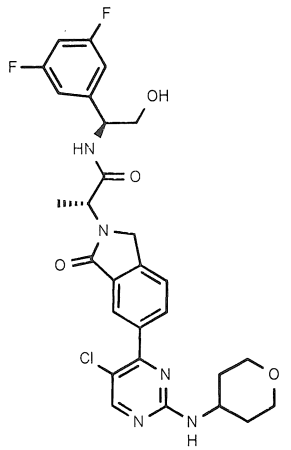
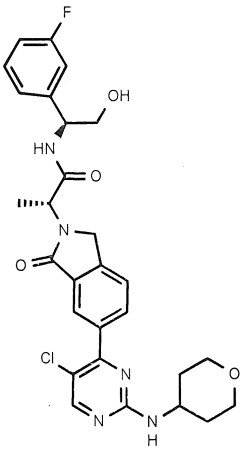
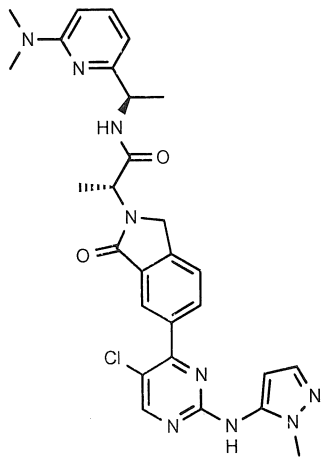
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
835		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	538
836		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	531
837		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	538

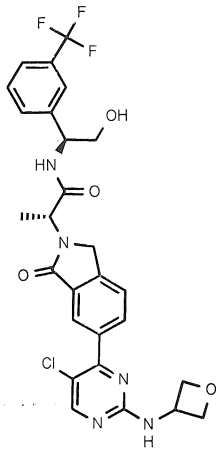
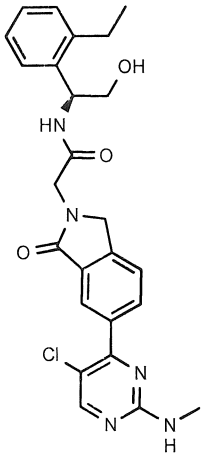
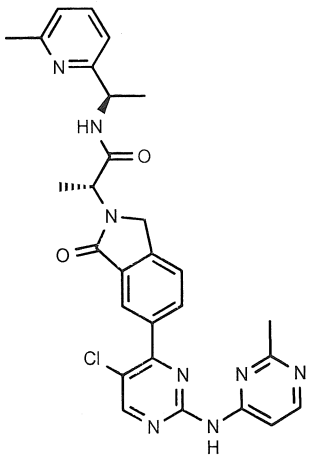
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
838		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	592
839		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-1-(5-flo-6-metylpyridin-2-yl)-2-hydroxypropyl]propanamit	583
840		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3,5-diflopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit	573

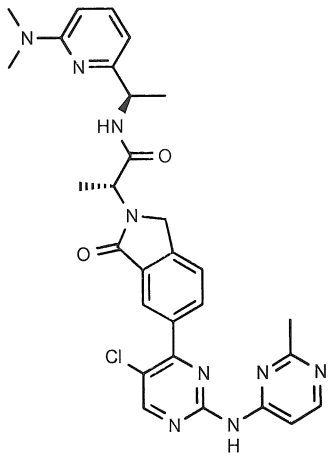
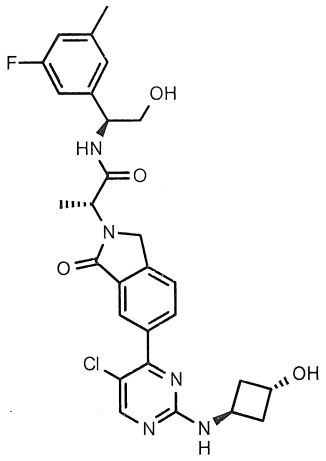
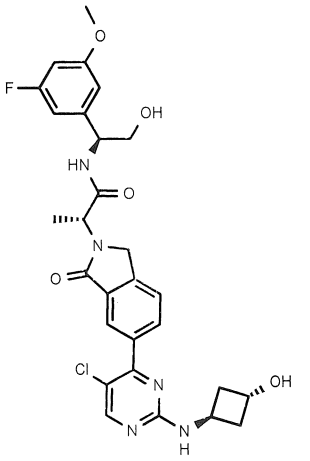
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
841		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(4-clo-3-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	600
842		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-1-(5-flopyridin-2-yl)-2-hydroxypropyl]propanamit	567 $[M-H]^-$
843		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-(morpholin-4-yl)phenyl]etyl]propanamit	605

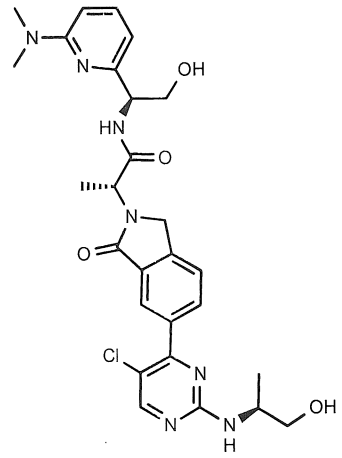
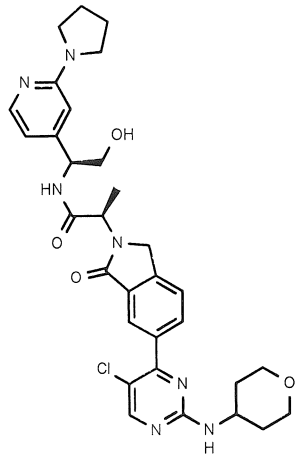
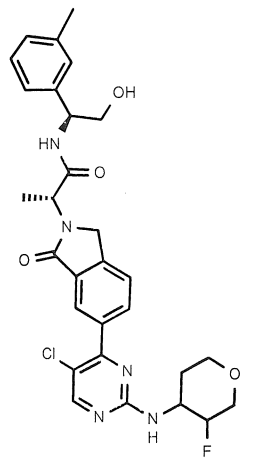
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
844		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-flooxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	568
845	Không có ví dụ 845		
846		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-clopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit	569 $[M-H]^-$

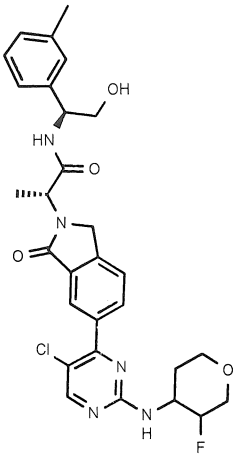
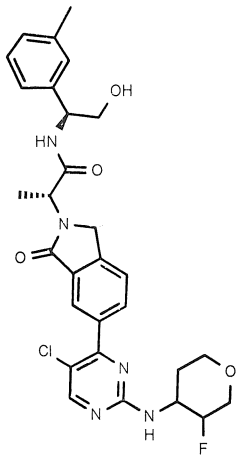
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
847		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)propyl]propanamit	581
848		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(xyclobutylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit	537
849		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3,3-difloxyclobutyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit	573

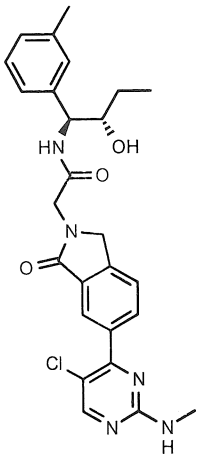
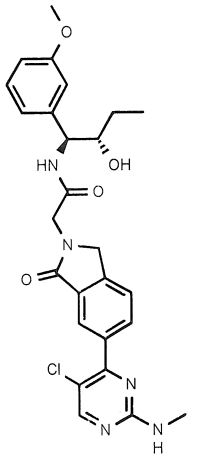
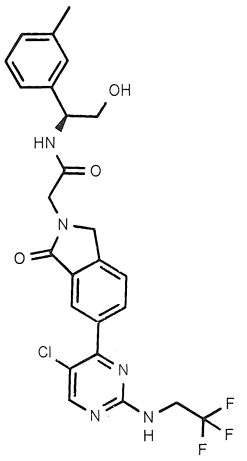
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
850		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3,5-diflophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	572
851		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	554
852		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	560

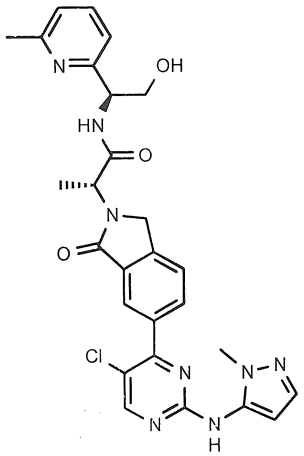
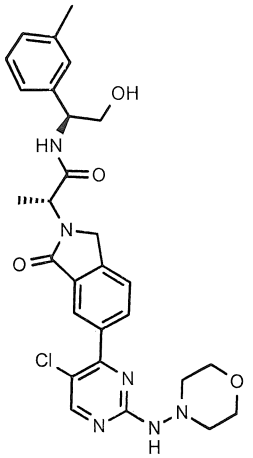
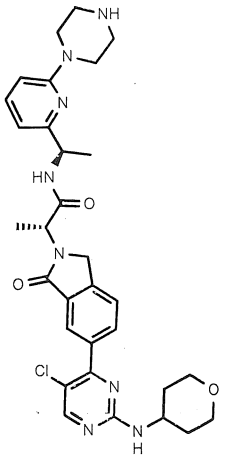
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
853		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[3-(triflometyl)phenyl]etyl]propanamit	576
854		2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-1-(2-etylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit	480
855		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	543

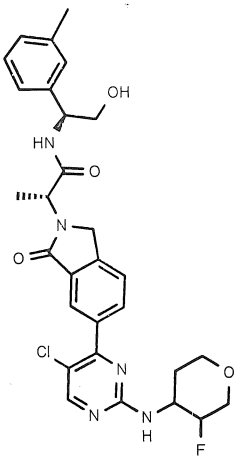
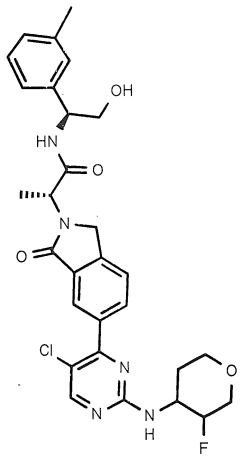
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
856		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	572
857		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-3-hydroxyxyclobutyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	554
858		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-3-hydroxyxyclobutyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	570

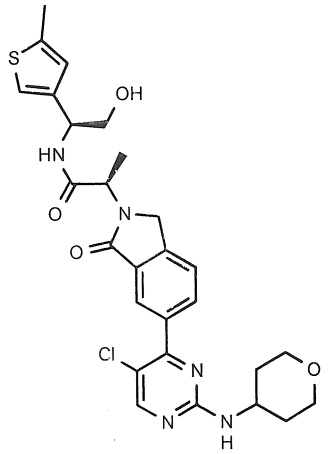
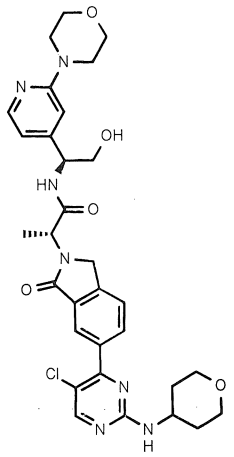
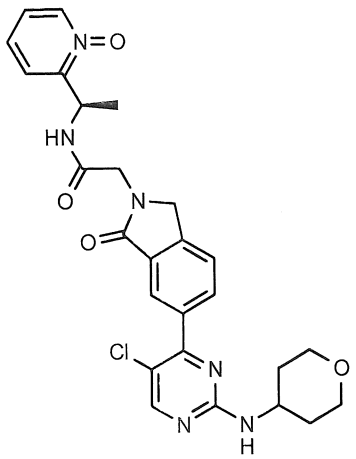
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
859		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	554
860		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[2-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]etyl]propanamit	606
861		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-flooxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	568

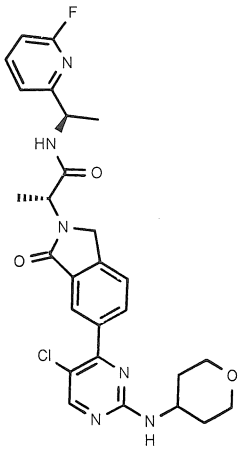
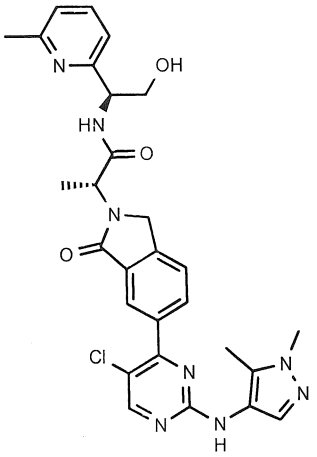
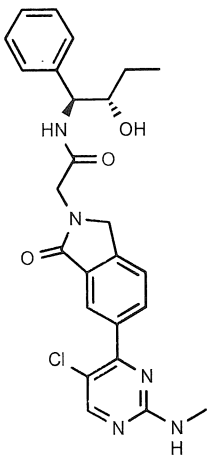
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
		Chất đồng phân lập thể 1	
862		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-flooxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit Chất đồng phân lập thể 2	568
863		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-flooxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit Chất đồng phân lập thể 3	568

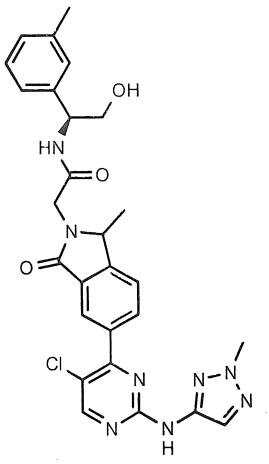
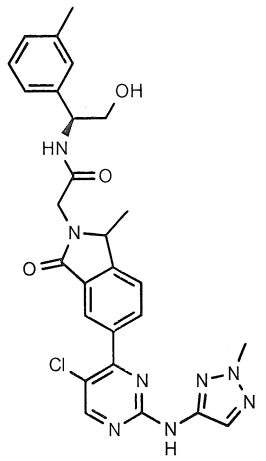
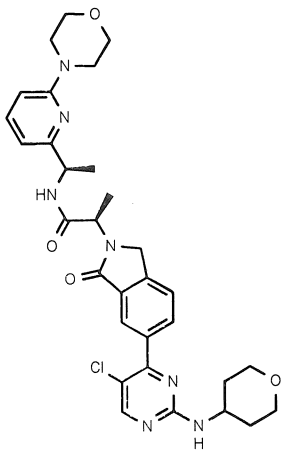
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
864		2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)butyl]axetamit	494
865		2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)butyl]axetamit	510
866		2-(6-{5-clo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit	534

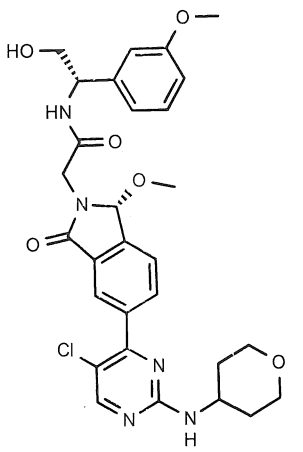
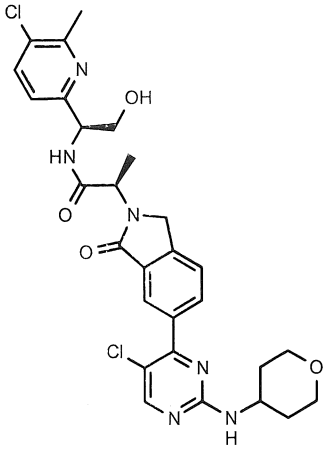
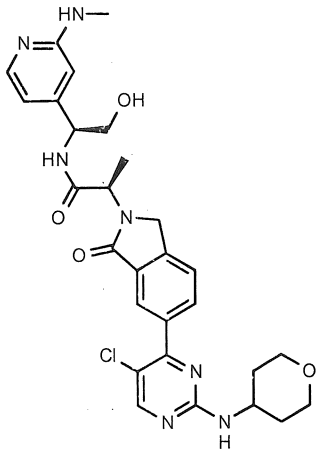
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
867		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	547
868		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(morpholin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit	551
869		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	605

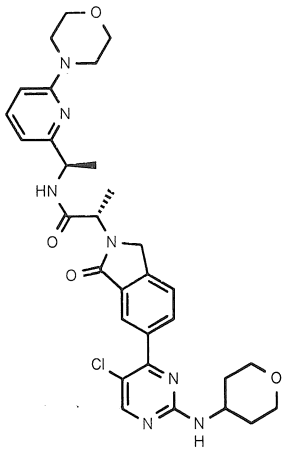
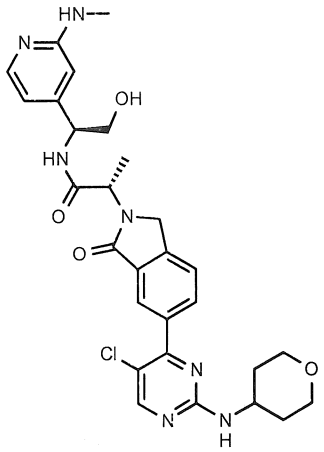
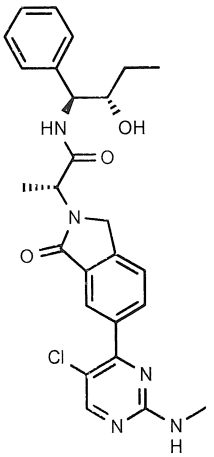
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
870		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-flooxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit Chất đồng phân lập thể 1	566 $[M-H]^-$
871		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-flooxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit Chất đồng phân lập thể 2	566 $[M-H]^-$

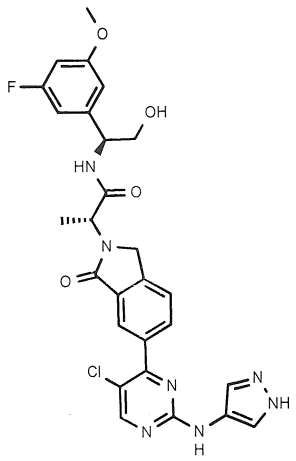
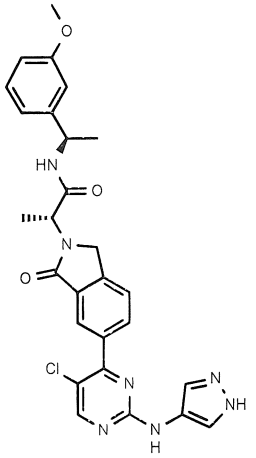
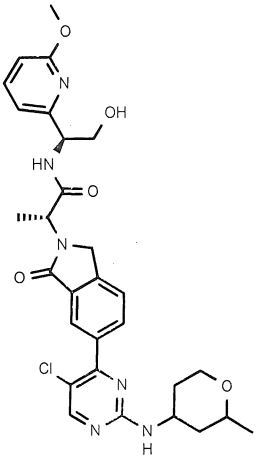
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
872		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(5-metylthiophen-3-yl)etyl]propanamit	554 $[M-H]^-$
873		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]etyl]propanamit	622
874		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(1-oxo-1λ^5-pyridin-2-yl)etyl]axetamit	523

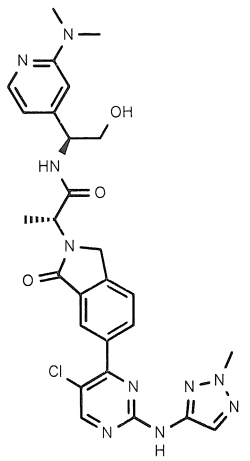
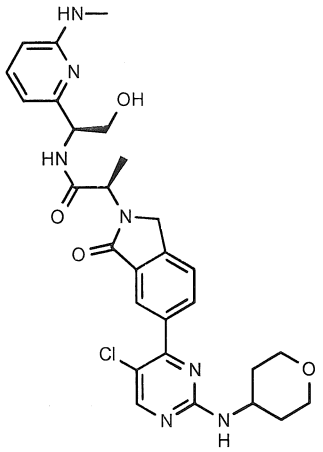
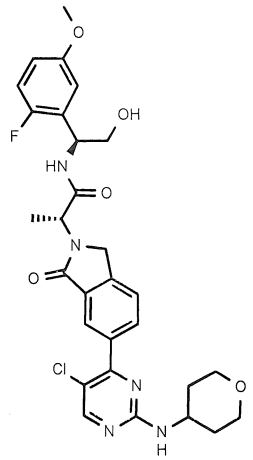
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
875		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-flopyridin-2-yl)etyl]propanamit	539
876		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit	561
877		2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylbutyl]axetamit	480

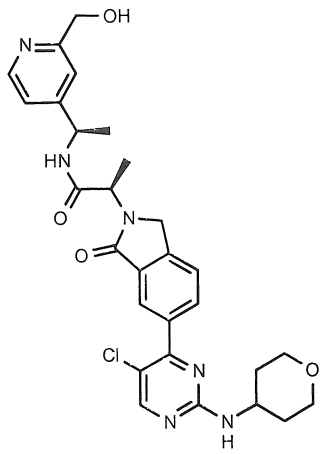
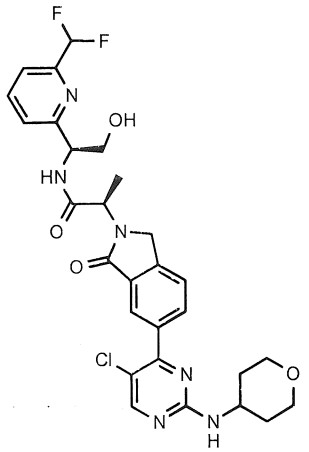
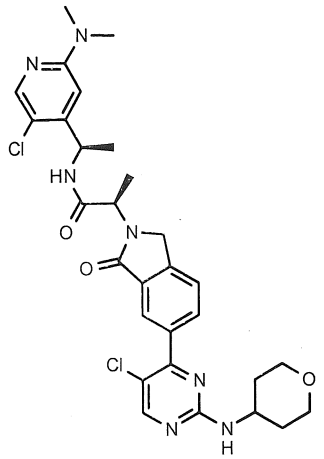
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
878		2-(5-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit Chất đồng phân lập thể 1	547
879		2-(5-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit Chất đồng phân lập thể 2	547
880		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	606

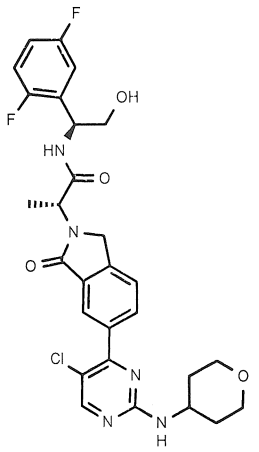
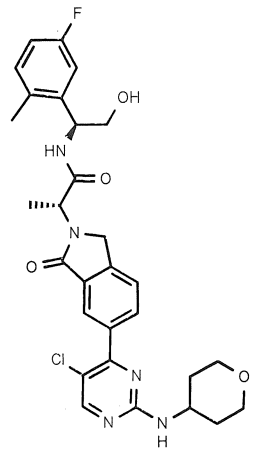
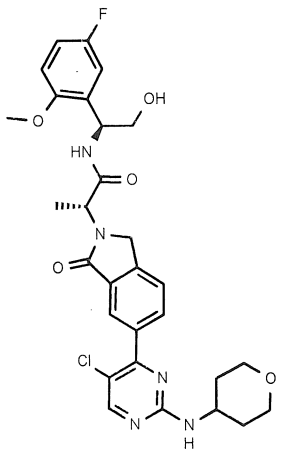
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
881		2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit	580 $[M-H]^-$
882		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-clo-6-metylpyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit	585
883		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]etyl]propanamit	566

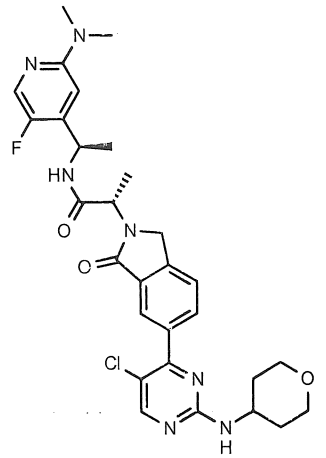
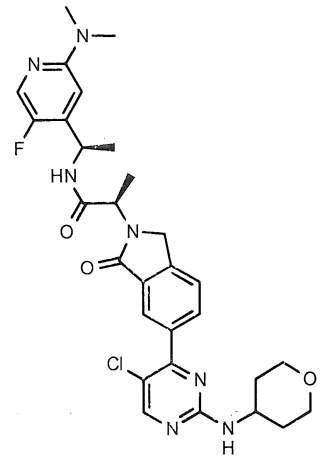
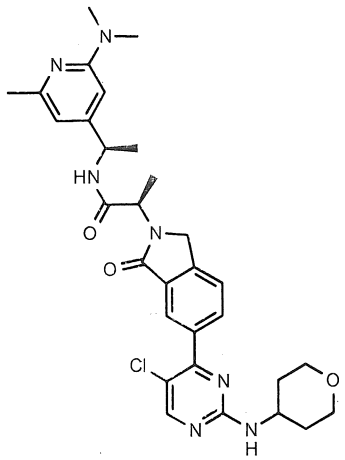
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
884		(2S)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	606
885		(2S)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]etyl]propanamit	566
886		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylbutyl]propanamit	494

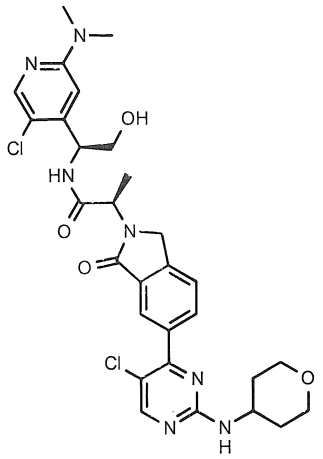
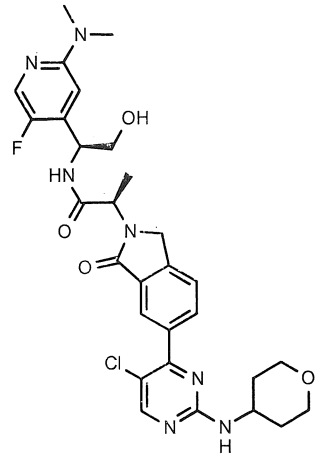
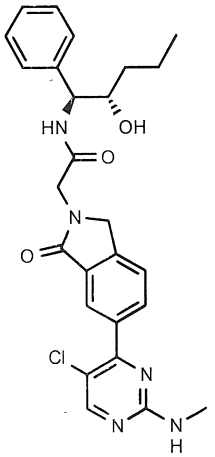
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
887		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	566
888		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit	532
889		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyloxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit	581

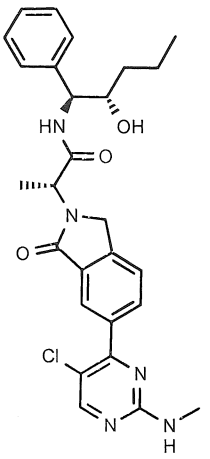
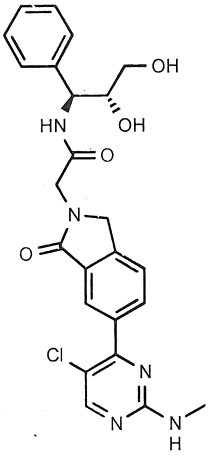
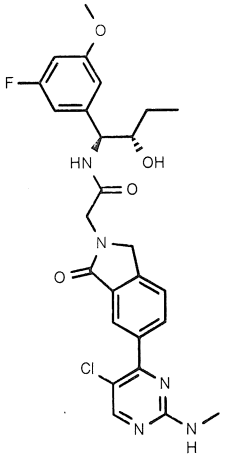
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
890		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	577
891		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(metylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	566
892		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	584

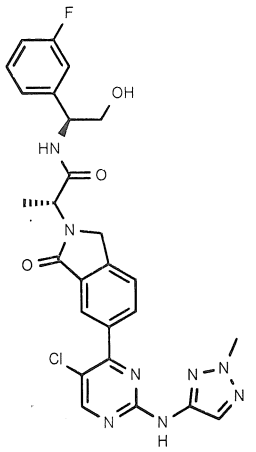
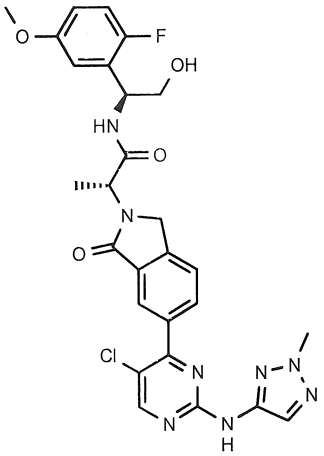
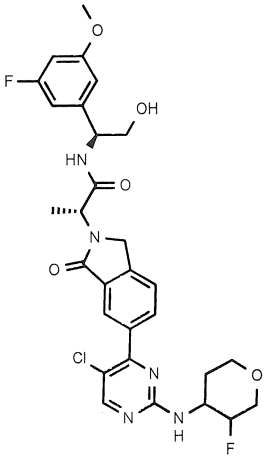
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
893		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl]etyl]propanamit	551
894		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(diflometyl)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	587
895		(2R)-N-[(1R)-1-[5-clo-2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	598

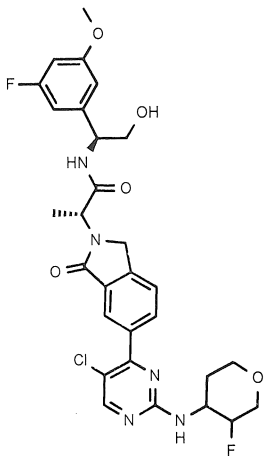
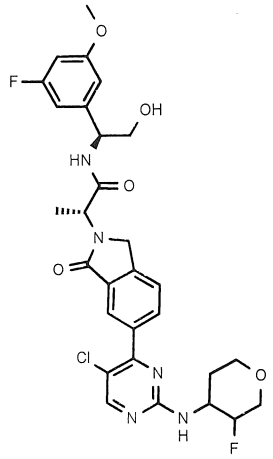
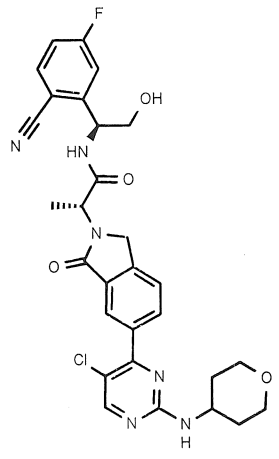
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
896		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2,5-diflophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	572
897		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-flo-2-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	568
898		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-flo-2-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	584

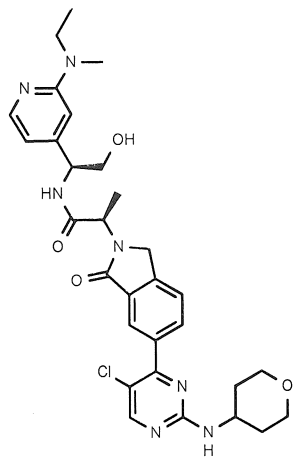
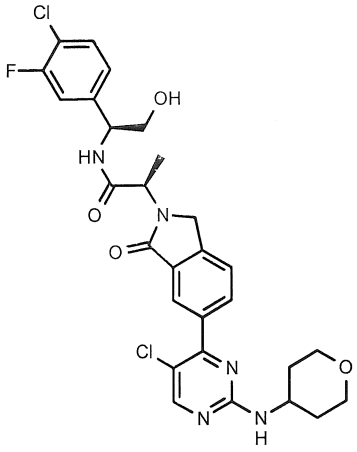
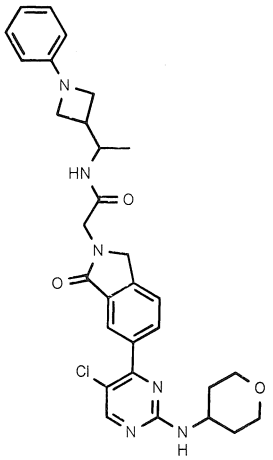
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
899		(2S)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(dimetylamino)-5-flopyridin-4-yl]etyl]propanamit	582
900		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(dimetylamino)-5-flopyridin-4-yl]etyl]propanamit	582
901		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(dimetylamino)-6-metylpyridin-4-yl]etyl]propanamit	578

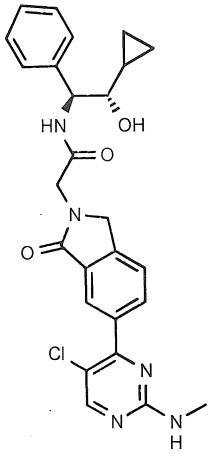
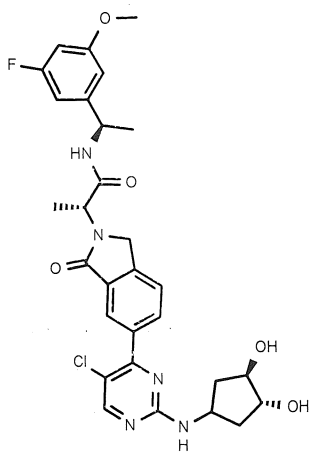
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
902		(2R)-N-[(1S)-1-[5-clo-2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	614
903		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[2-(dimetylamino)-5-flopyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	598
904		2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpentyl]axetamit	494

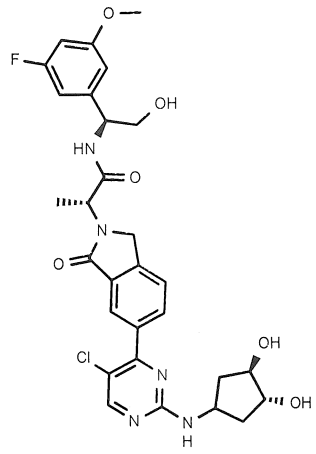
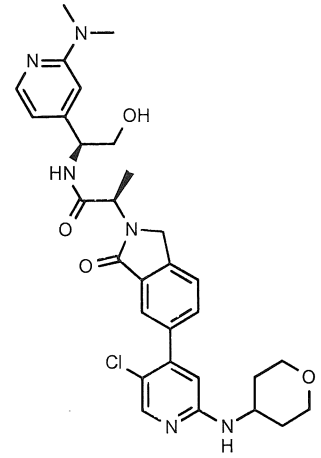
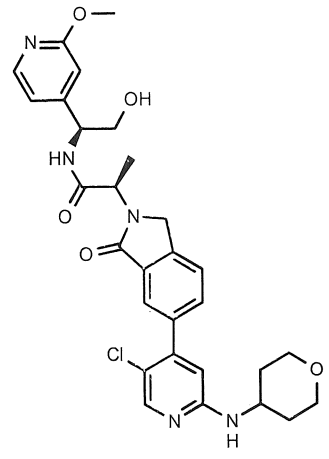
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
905		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpentyl]propanamit	508
906		2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2R)-2,3-dihydroxy-1-phenylpropyl]axetamit	482
907		2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxybutyl]axetamit	528

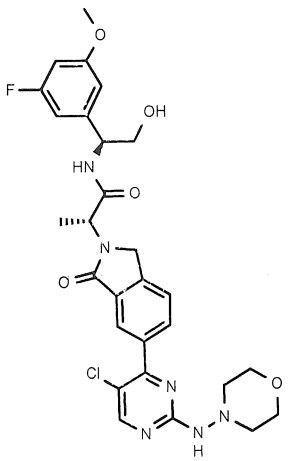
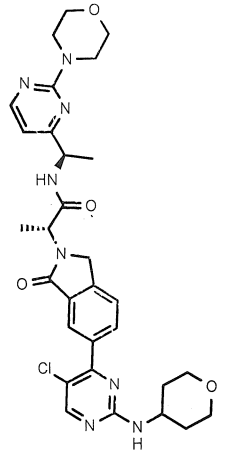
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
908		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	551
909		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	581
910		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-flooxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	600 $[M-H]^-$

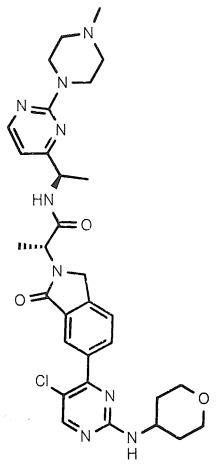
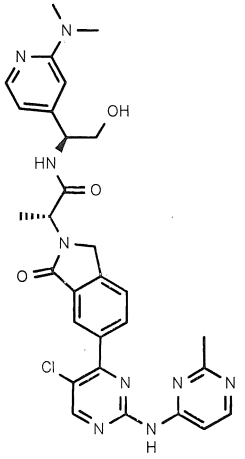
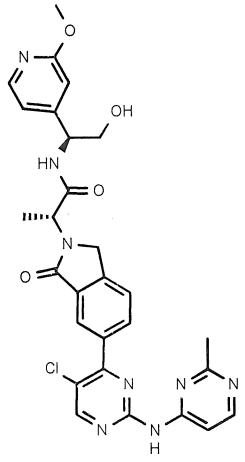
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
911		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-flooxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit Chất đồng phân lập thể 1	602 [M+H]+
912		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-flooxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit Chất đồng phân lập thể 2	600 $[M-H]^-$
913		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-xyano-5-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	577 $[M-H]^-$

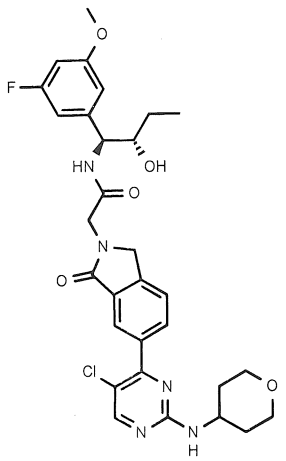
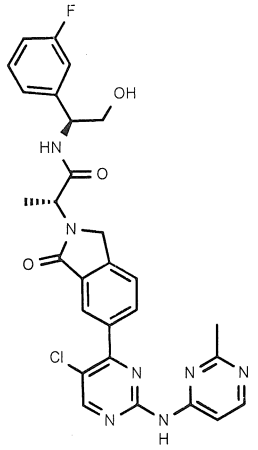
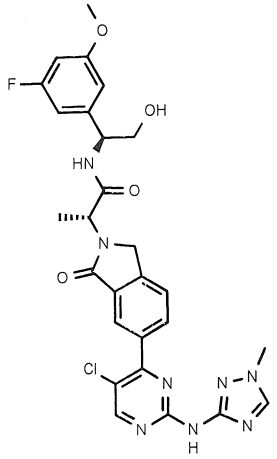
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
914		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-{2-[etyl(metyl)amino]pyridin-4-yl}-2-hydroxyetyl]propanamit	594
915		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(4-clo-3-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	588
916		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1-phenylazetidin-3-yl)etyl]axetamit	561

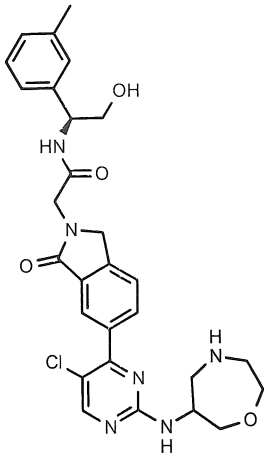
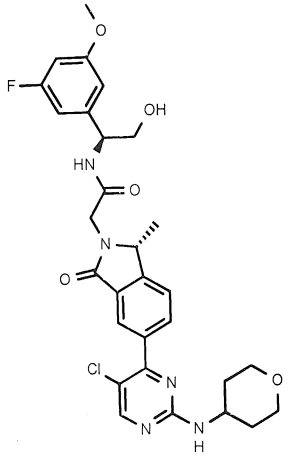
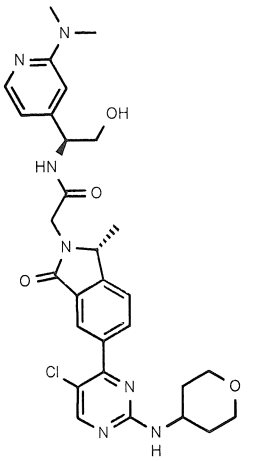
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
917		2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-2-xyclopropyl-2-hydroxy-1-phenyletyl]axetamit	492
	Không có ví dụ 918		
919		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(3R,4R)-3,4-dihydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)etyl]propanamit	584

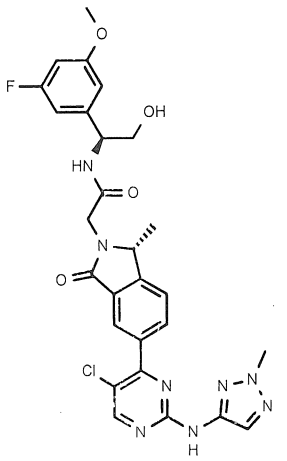
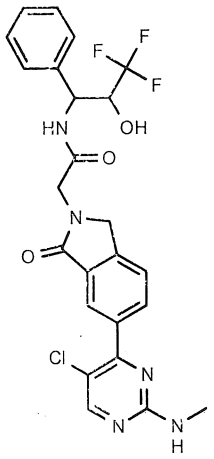
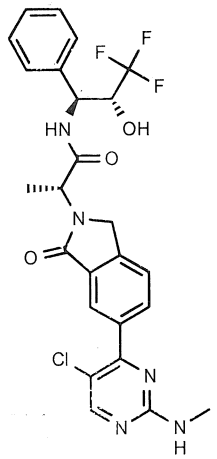
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
920		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(3R,4R)-3,4-dihydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	598 $[M-H]^-$
921		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	579
922		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit	566

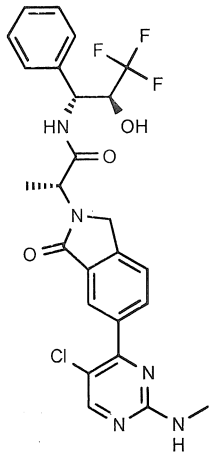
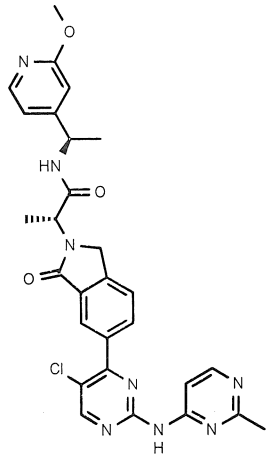
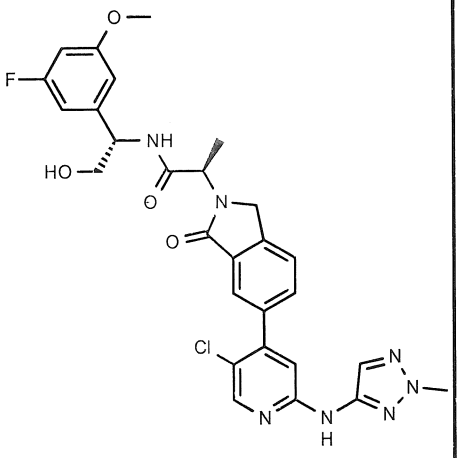
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
923	Không có ví dụ 923		
924		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(morpholin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	585
925		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]etyl]propanamit	607
	Không có ví dụ 926		

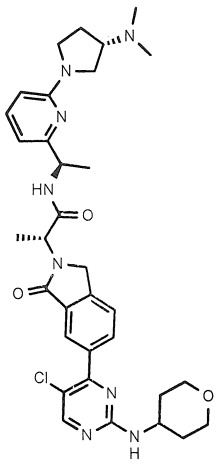
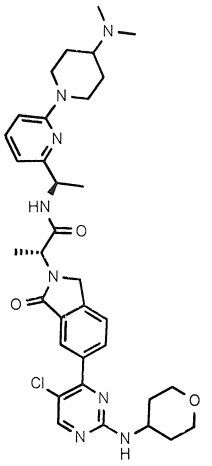
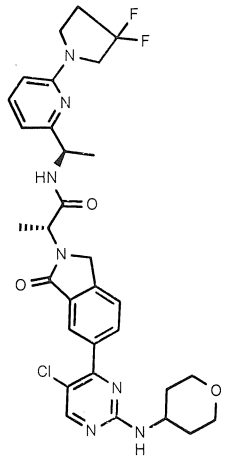
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
927		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]etyl]propanamit	620
928		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	588
929		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit	575

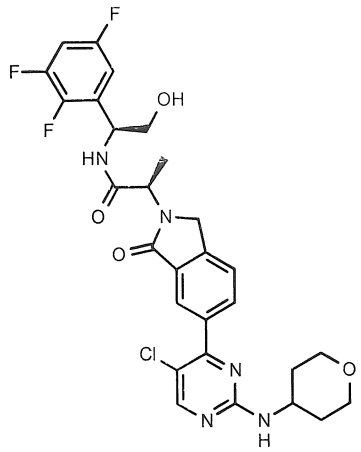
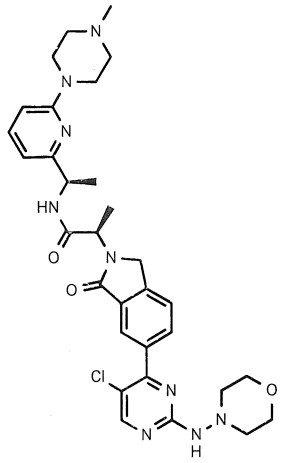
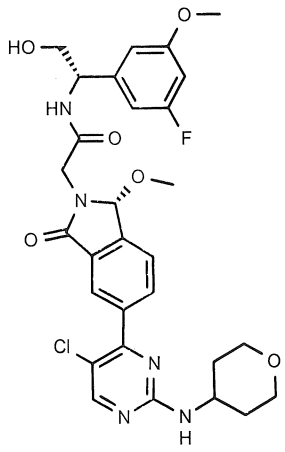
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
930		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxybutyl]axetamit	598
931		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	562
932		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	581

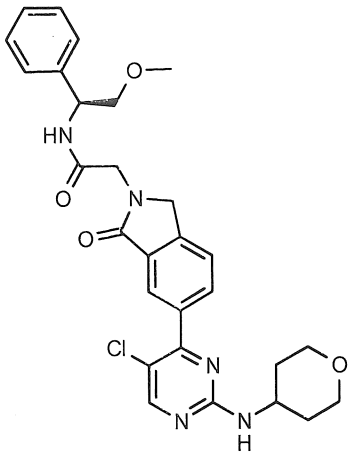
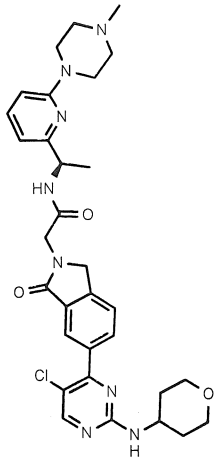
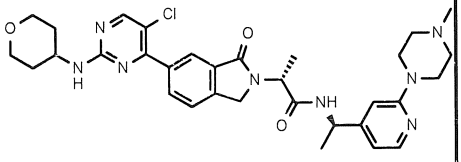
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
933		2-(6-{5-clo-2-[(1,4-oxazepan-6-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit	551
934		2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit	584
935		2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-[2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]axetamit	580

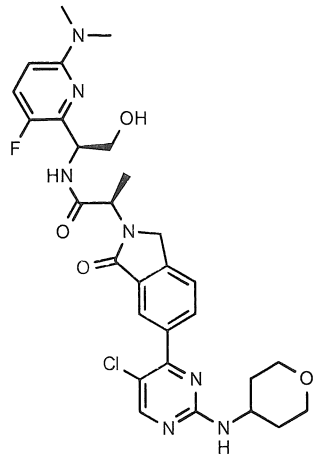
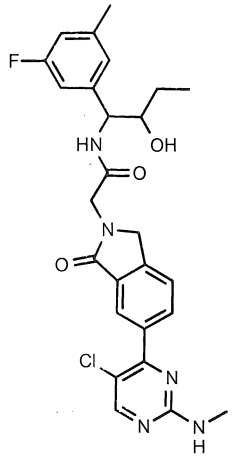
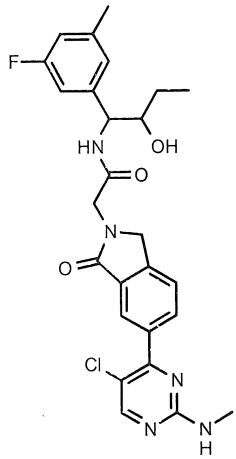
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
936		2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit	581
937		2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-(3,3,3-triflo-2-hydroxy-1-phenylpropyl)axetamit	520
938		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-1-phenylpropyl]propanamit	534

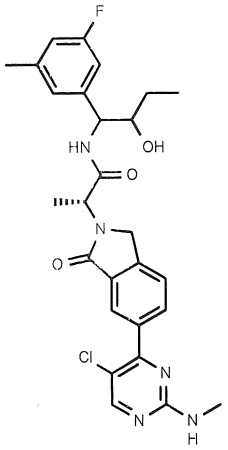
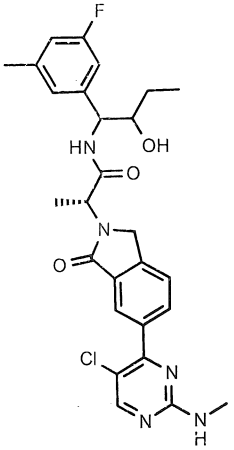
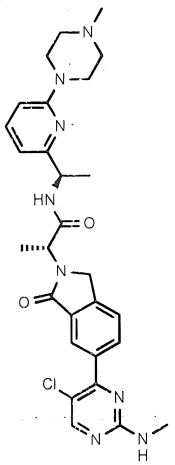
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
939		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1R,2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-1-phenylpropyl]propanamit	534
940		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit	559
941		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	580

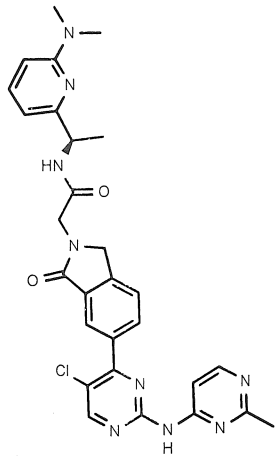
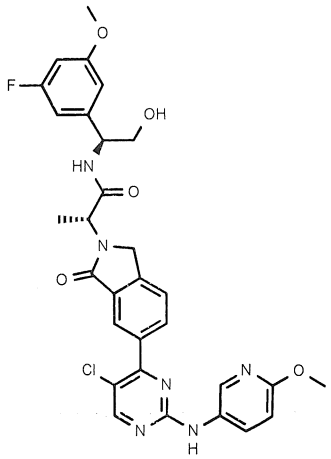
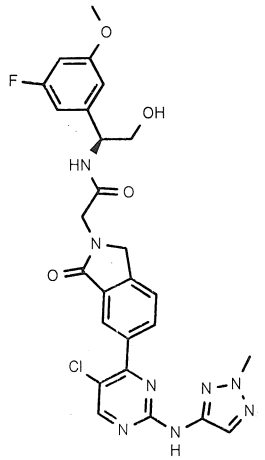
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
942		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit	633
943		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit	647
944		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	626

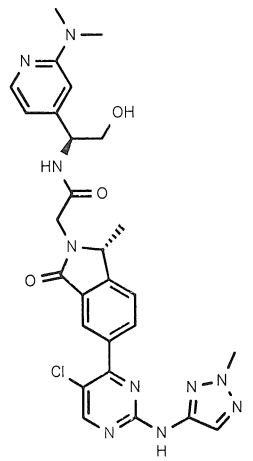
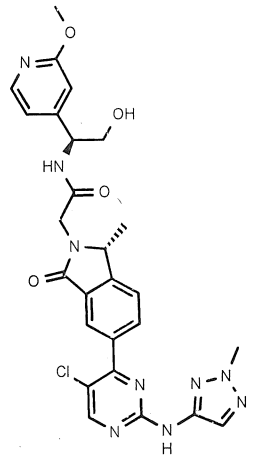
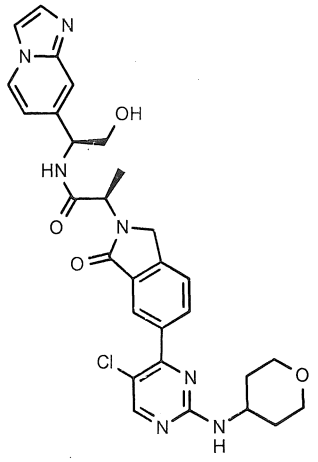
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
945		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2,3,5-triflophenyl)etyl]propanamit	590
946		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(morpholin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	620
947		2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit	598 [M-H]+

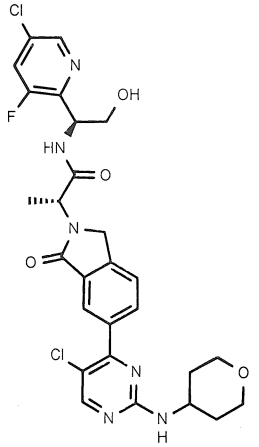
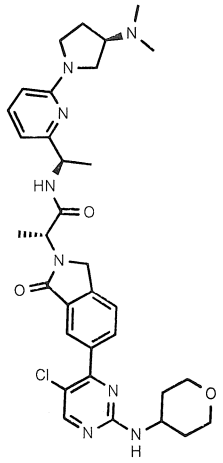
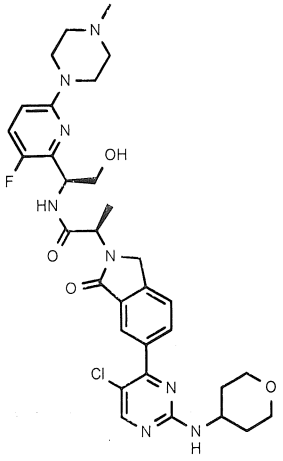
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
948		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-metoxy-1-phenyletyl]axetamit	536
949		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit	605
950		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]etyl]propanamit	617 $[M-H]^+$

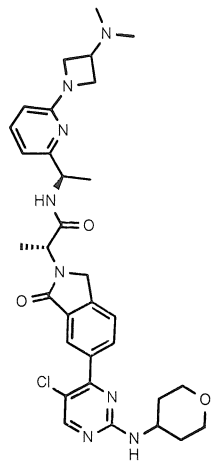
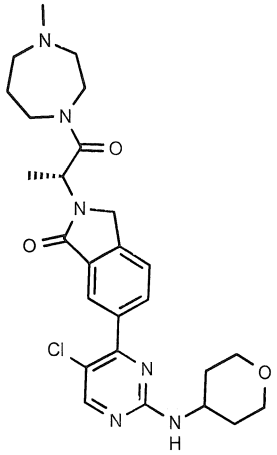
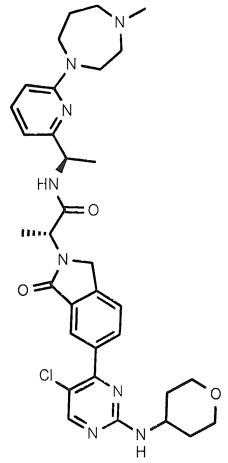
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
951		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)-3-flopyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	596 $[M-H]^-$
952		2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxybutyl]axetamit	512
953		2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxybutyl]axetamit	512

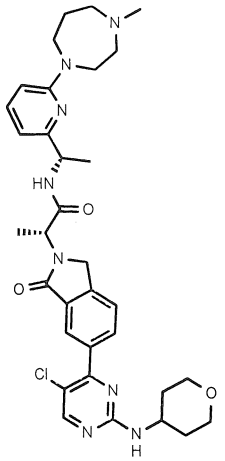
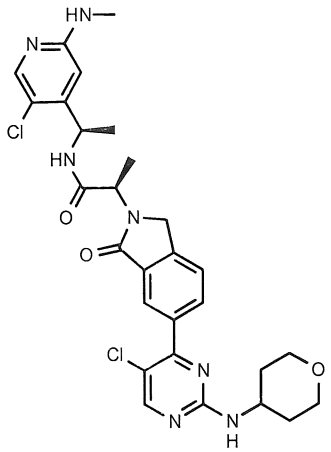
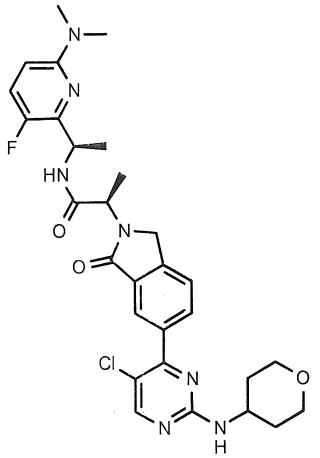
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
954		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxybutyl]propanamit	526
955		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxybutyl]propanamit	526
956		(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	607

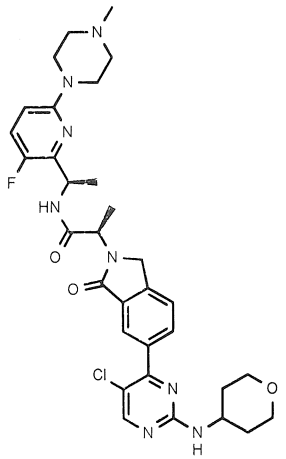
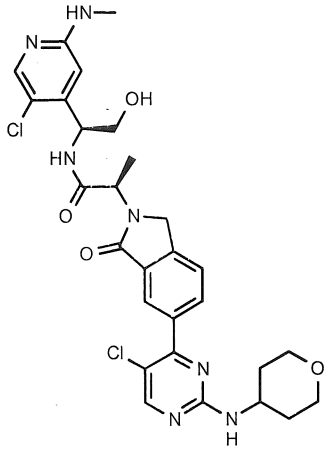
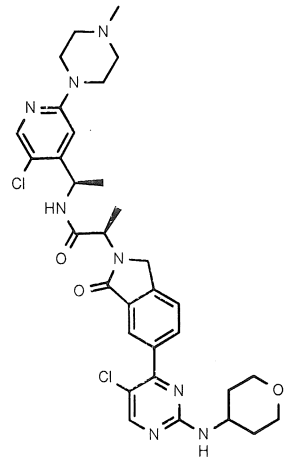
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
957		2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]axetamit	558
958		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	607
959		2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit	567

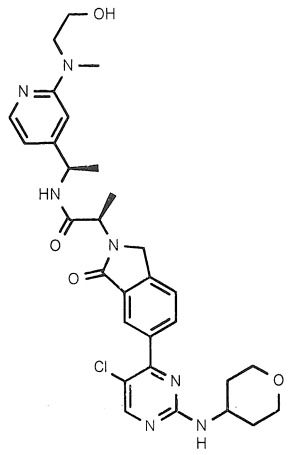
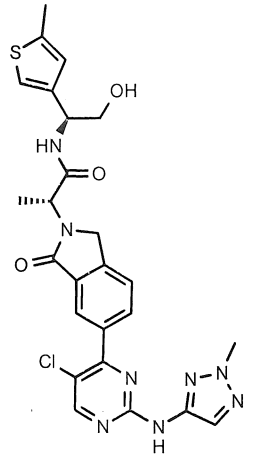
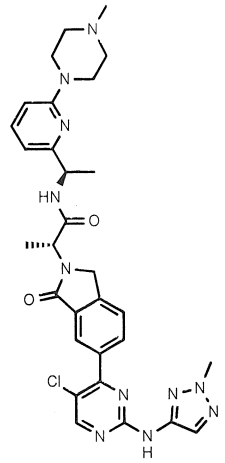
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
960		2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-[2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]axetamit	577
961		2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]axetamit	564
962		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-{imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl}etyl]propanamit	574 $[M-H]^-$

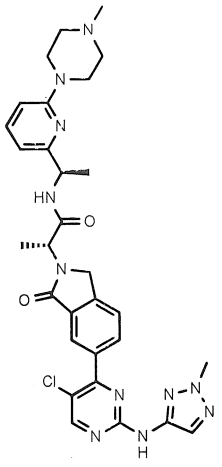
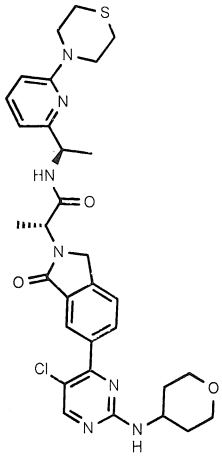
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
963		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit	587 $[M-H]^+$
964		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit	633
965		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-flo-6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	651 $[M-H]^-$

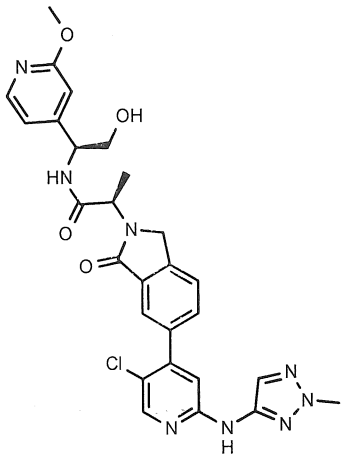
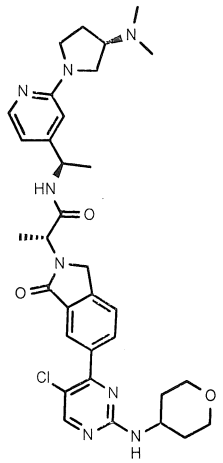
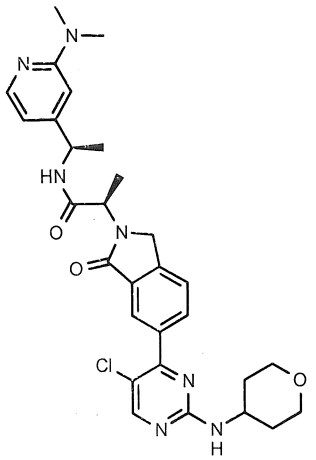
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
966		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[3-(dimetylamino)azetidin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit	619
967		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(2R)-1-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)-1-oxopropan-2-yl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	513
968		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	633

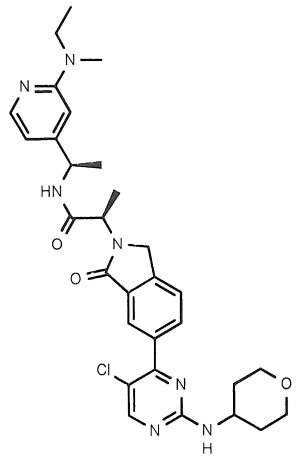
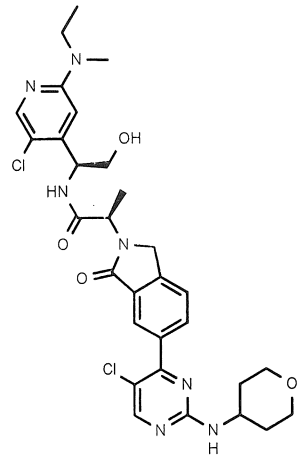
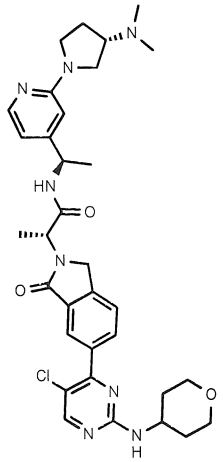
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
969		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	633
970		(2R)-N-[(1R)-1-[5-clo-2-(metylamino)pyridin-4-yl]etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	584
971		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)-3-flopyridin-2-yl]etyl]propanamit	582

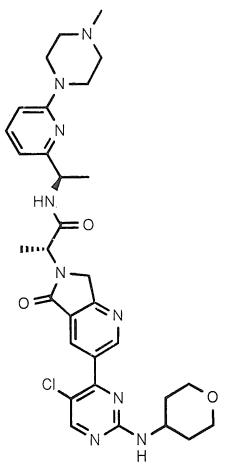
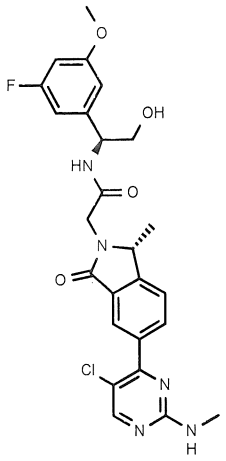
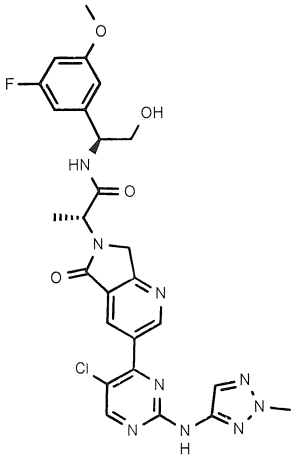
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
972		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-flo-6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	637
973		(2R)-N-[(1S)-1-[5-clo-2-(metylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	598 $[M-H]^-$
974		(2R)-N-[(1R)-1-[5-clo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	651 $[M-H]^-$

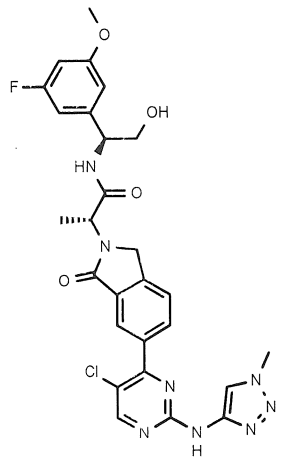
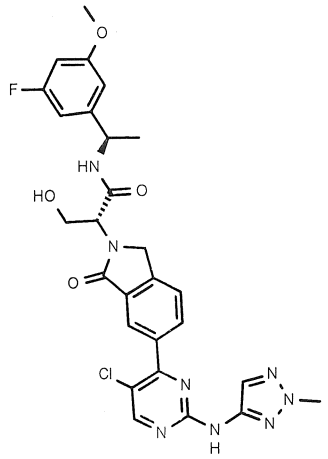
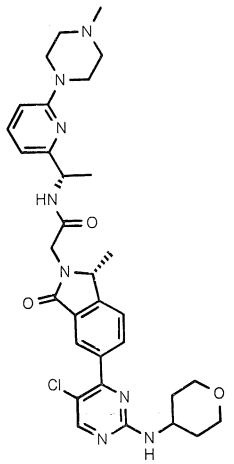
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
975		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{2-[(2-hydroxyetyl)(metyl)amino]pyridin-4-yl}etyl]propanamit	592 $[M-H]^-$
976		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(5-metylthiophen-3-yl)etyl]propanamit	553
977		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	616

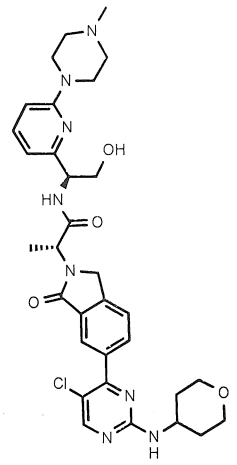
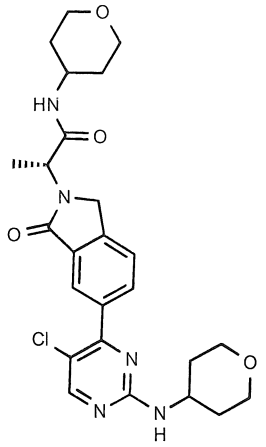
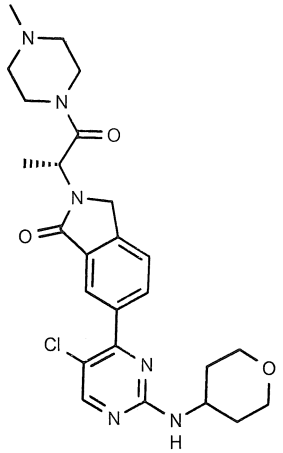
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
		Chất đồng phân lập thể 1	
978		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit Chất đồng phân lập thể 2	616
979		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(thiomorpholin-4-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	622

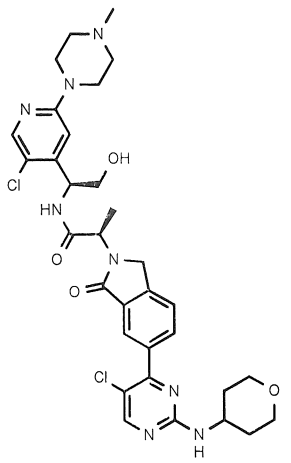
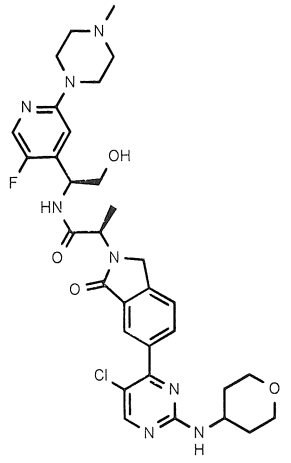
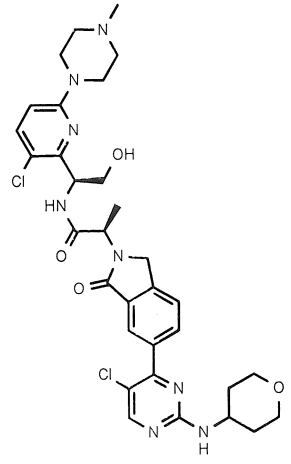
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
980		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit	561 $[M-H]^+$
981		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{2-[(3R)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]pyridin-4-yl}etyl]propanamit	633
982		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]etyl]propanamit	564

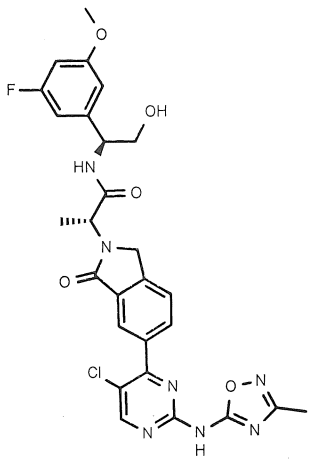
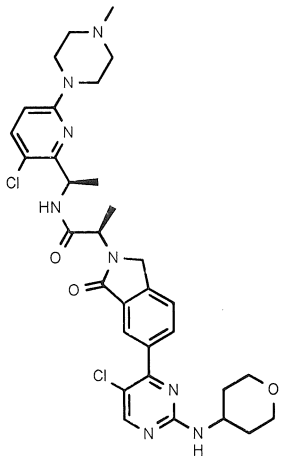
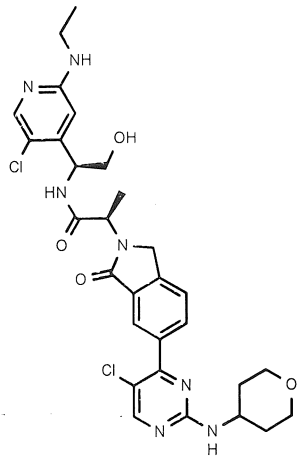
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
983		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{2-[etyl(metyl)amino]pyridin-4-yl}etyl]propanamit	578
984		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-{5-clo-2-[etyl(metyl)amino]pyridin-4-yl}-2-hydroxyetyl]propanamit	626 $[M-H]^-$
985		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{2-[(3S)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]pyridin-4-yl}etyl]propanamit	633

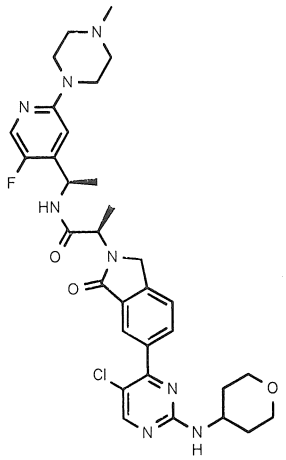
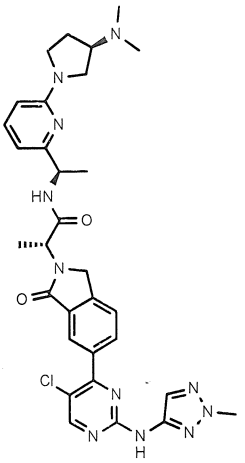
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
986		(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	620
987		2-[(1R)-5-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit	514
988		(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	582

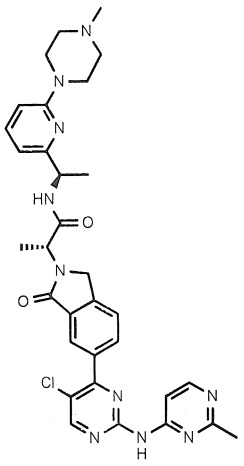
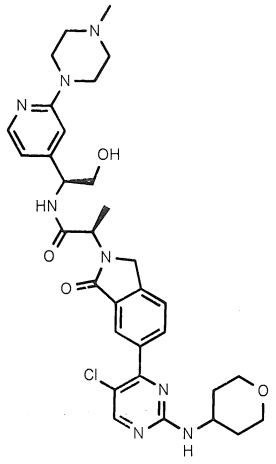
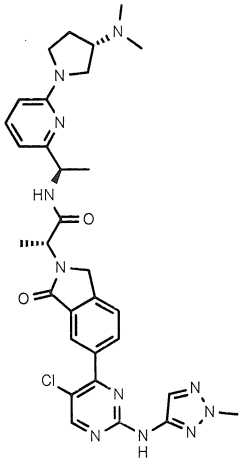
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
989		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	581
990		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit	581
991		2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit	619

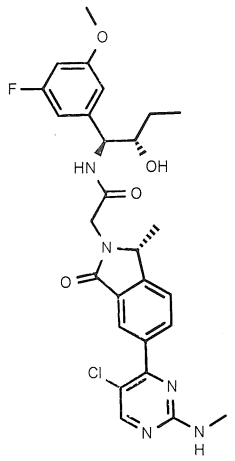
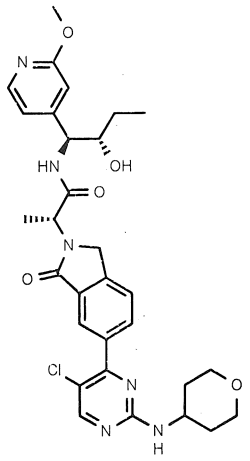
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
992		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	635
993		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(oxan-4-yl)propanamit	499
994		6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(2R)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)-1-oxopropan-2-yl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	500

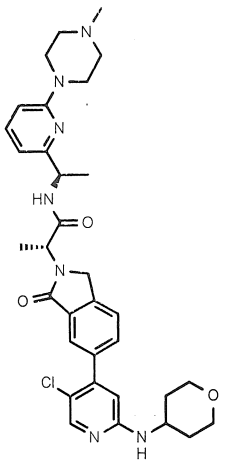
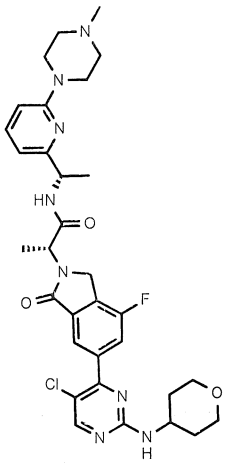
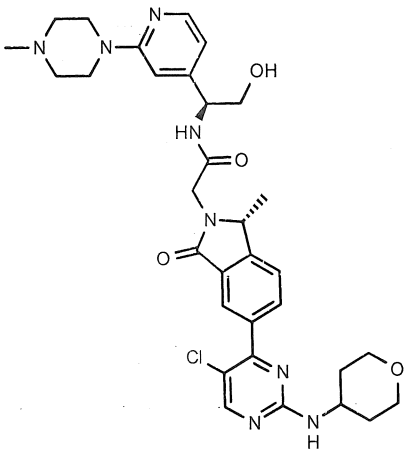
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
995		(2R)-N-[(1S)-1-[5-clo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	669
996		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[5-flo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	653
997		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-clo-6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	669

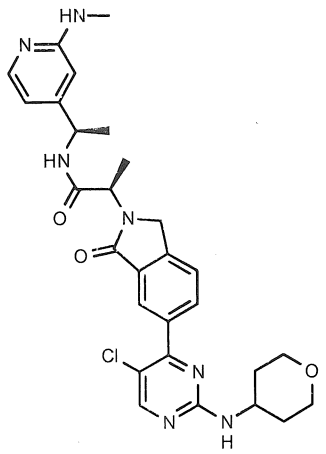
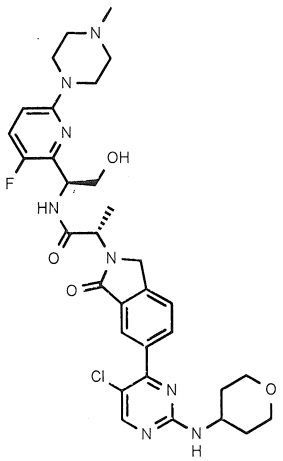
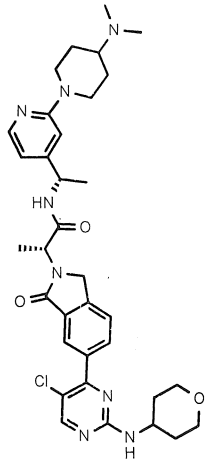
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
998		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	582
999		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-clo-6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	653
1000		(2R)-N-[(1S)-1-[5-clo-2-(etylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	612 $[M-H]^-$

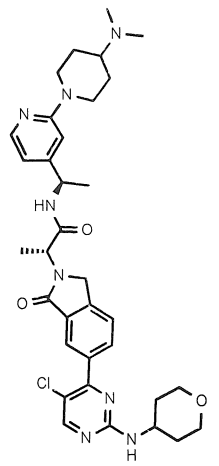
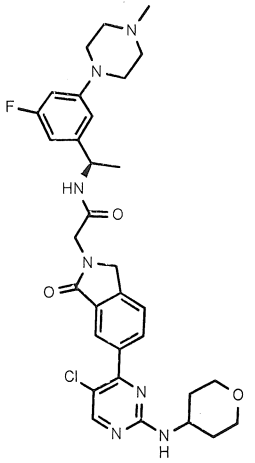
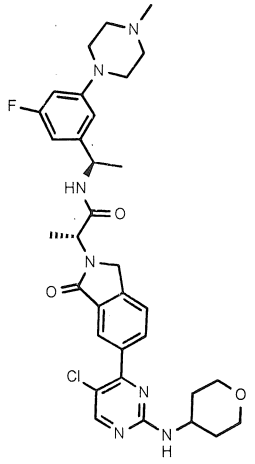
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1001		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[5-flo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]etyl]propanamit	637
1002		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit	630

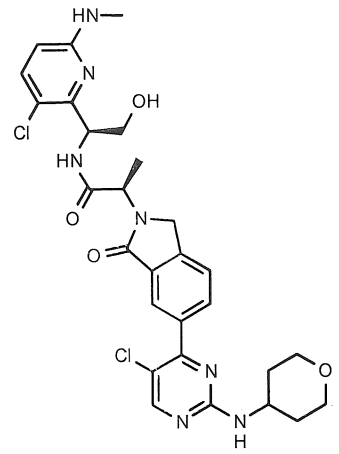
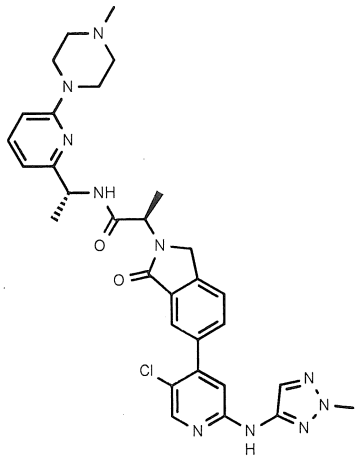
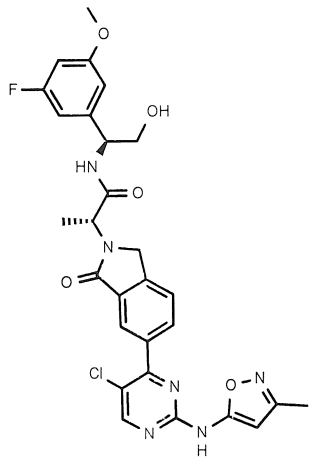
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1003		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	627
1004		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]etyl]propanamit	635
1005		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]pyridin-2-	630

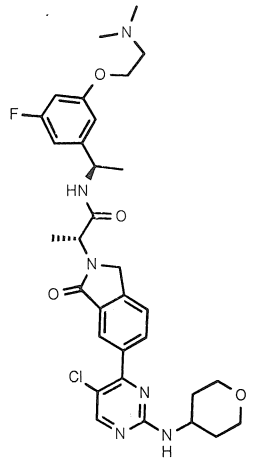
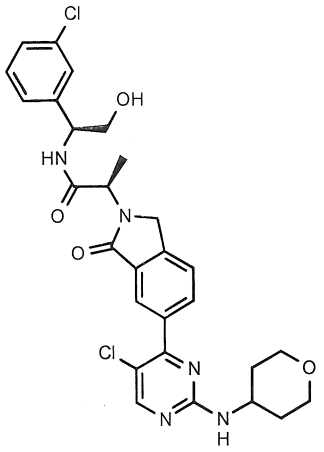
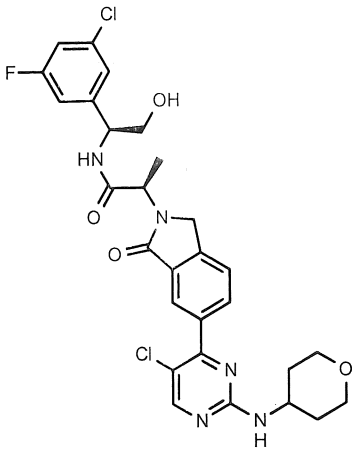
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
		yl}etyl]propanamit	
1006		2-[(1R)-5-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S,2S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxybutyl]axetamit	542
1007		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)butyl]propanamit	595

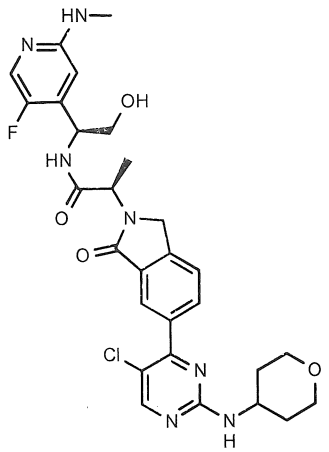
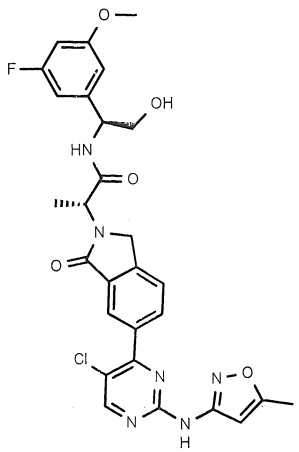
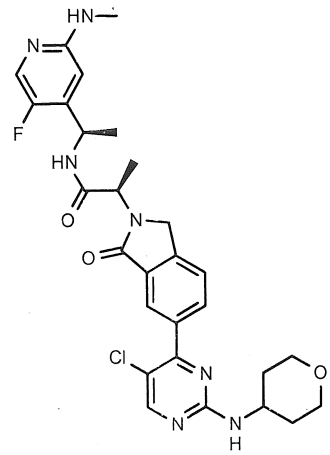
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1008		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	618
1009		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	637
1010		2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]etyl]axetamit	635

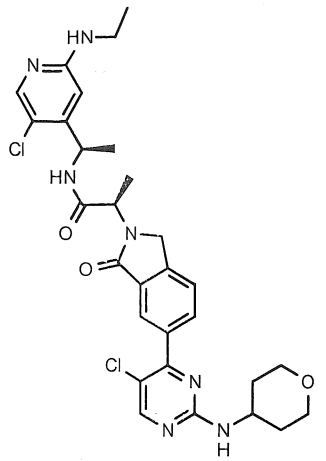
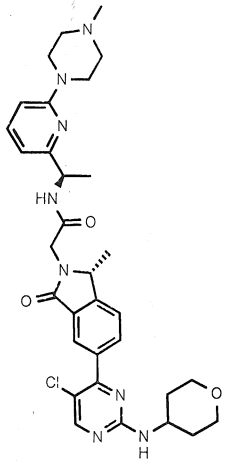
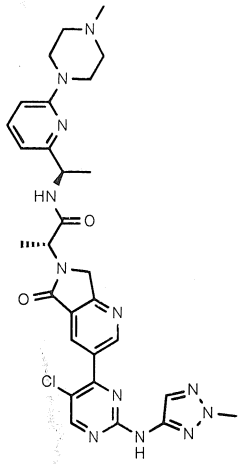
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1011		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]etyl]propanamit	550
1012		(2S)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-flo-6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	651 $[M-H]^+$
1013		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-{2-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]pyridin-4-yl}etyl]propanamit	647

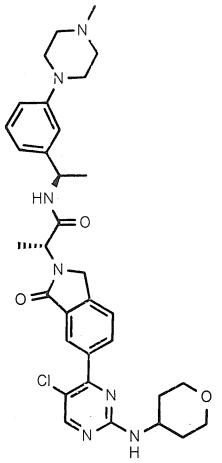
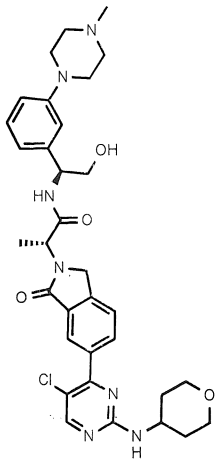
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1014		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{2-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]pyridin-4-yl}etyl]propanamit	647
1015		2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]axetamit	622
1016		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit	634 $[M-H]^+$

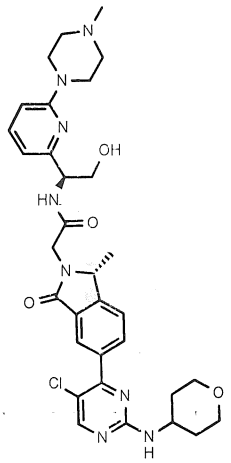
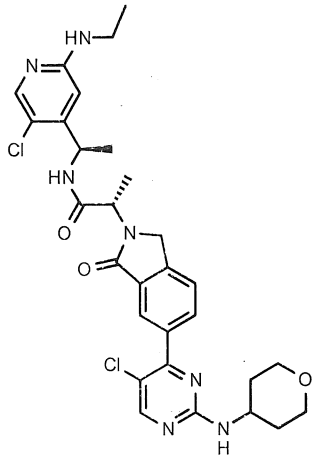
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1017		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-clo-6-(metylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	600
1018		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	615
1019		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	579 $[M-H]^-$

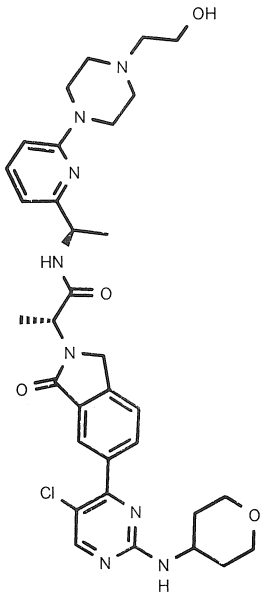
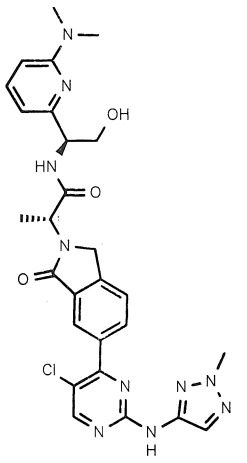
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1020		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]-5-flophenyl}etyl]propanamit	625
1021		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-clophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	570
1022		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-clo-5-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	588

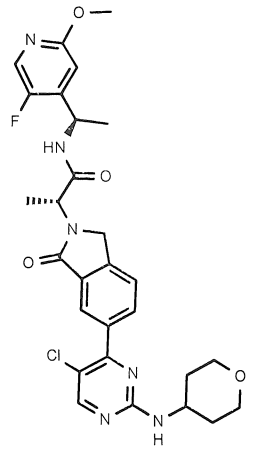
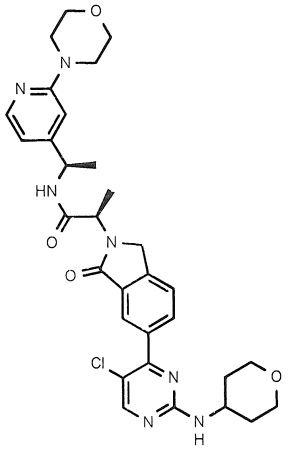
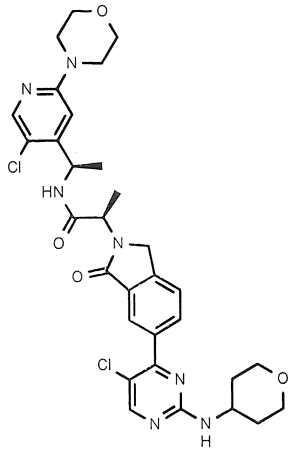
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1023		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[5-flo-2-(metylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	582 $[M-H]^-$
1024		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	579 $[M-H]^-$
1025		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[5-flo-2-(metylamino)pyridin-4-yl]etyl]propanamit	568

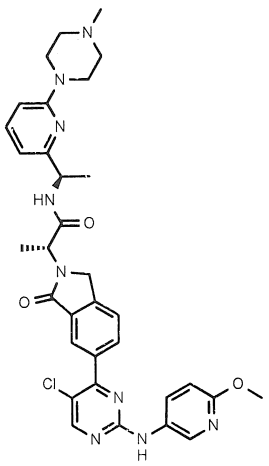
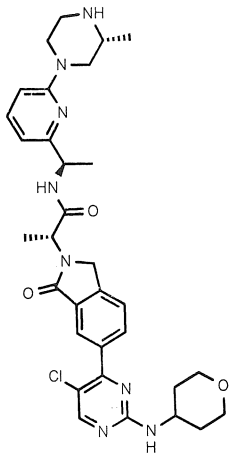
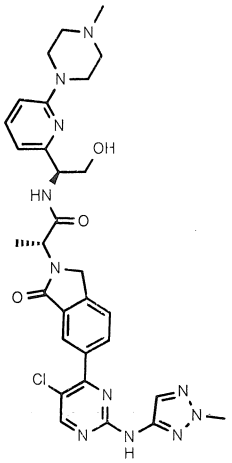
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1026		(2R)-N-[(1R)-1-[5-clo-2-(etylamino)pyridin-4-yl]etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	598
1027		2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit	619
1028		(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-	617

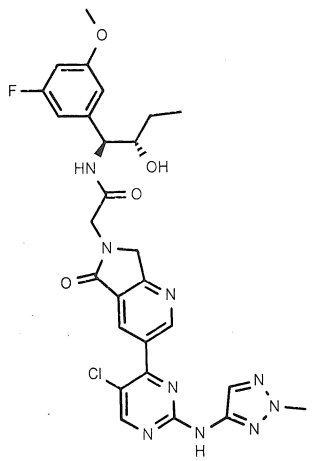
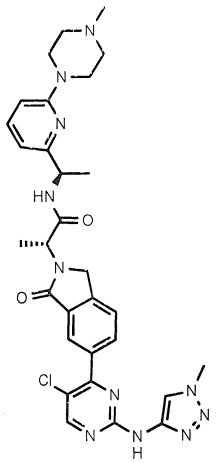
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
		yl]etyl]propanamit	
1029		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit	618
1030		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit	634

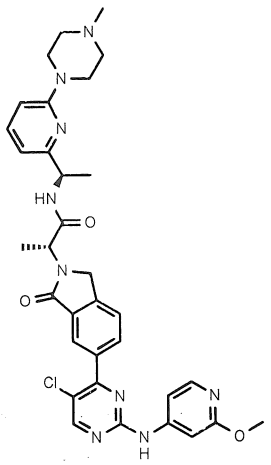
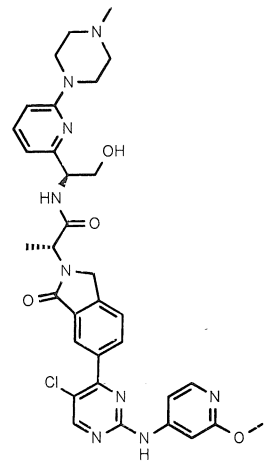
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1031		2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit	635
1032		(2S)-N-[(1R)-1-[5-clo-2-(etylamino)pyridin-4-yl]etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	598

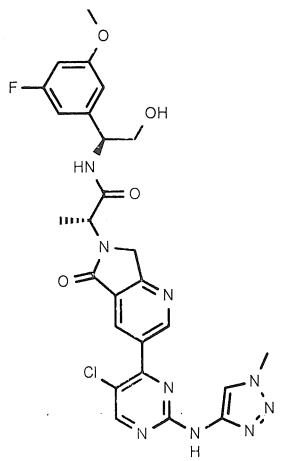
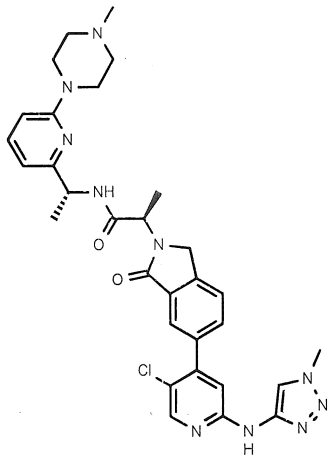
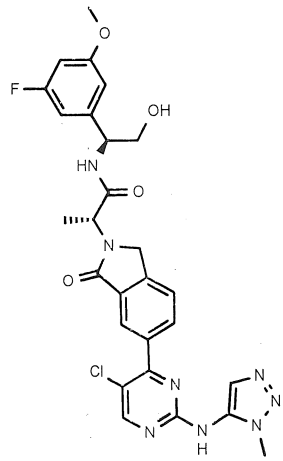
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1033		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit	649
1034		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	575 $[M-H]^+$

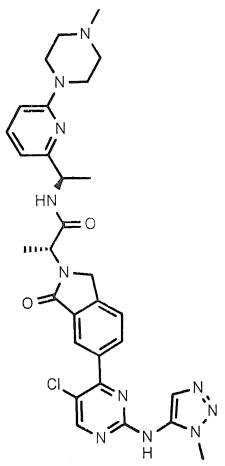
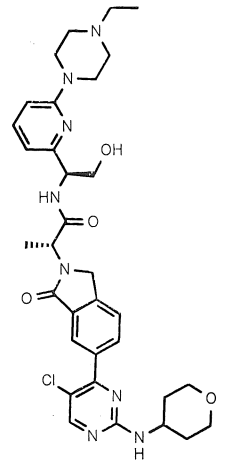
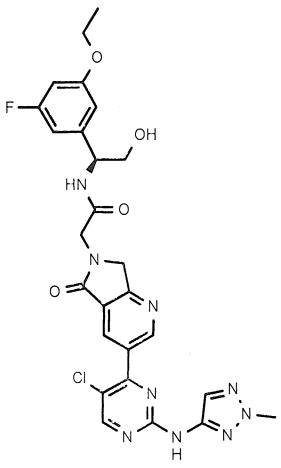
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1035		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit	569
1036		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]etyl]propanamit	606
1037		(2R)-N-[(1R)-1-[5-clo-2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	638 $[M-H]^-$

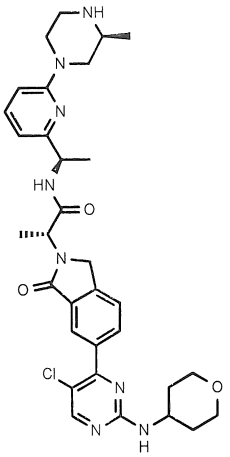
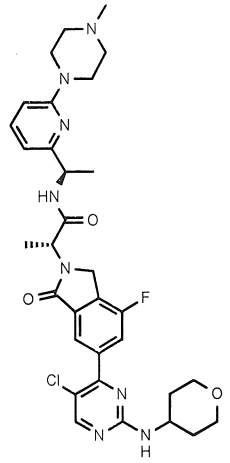
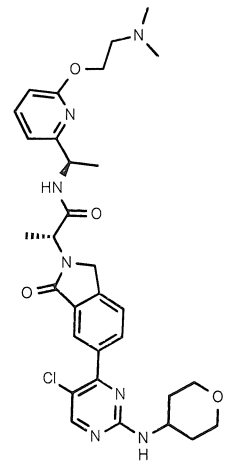
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1038		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	642
1039		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-metylpiperazin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit	619
1040		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-	632

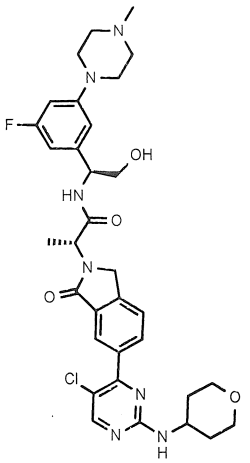
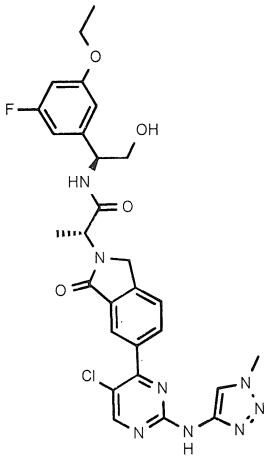
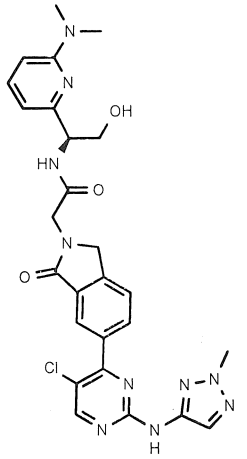
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
		yl]etyl]propanamit	
1041		2-(3-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S,2S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxybutyl]axetamit	596
1042		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	616

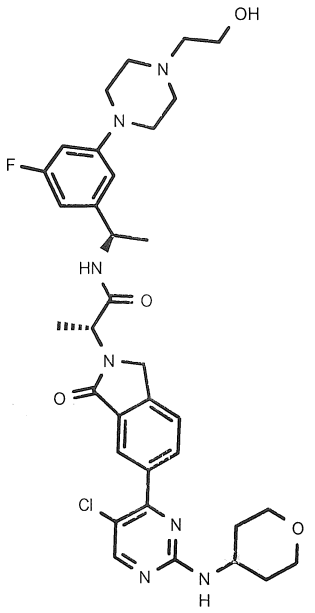
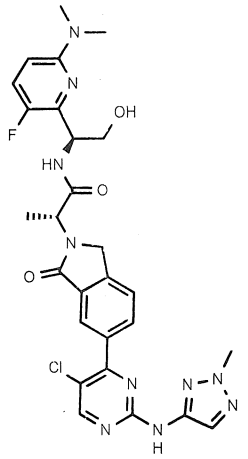
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1043		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	642
1044		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	658

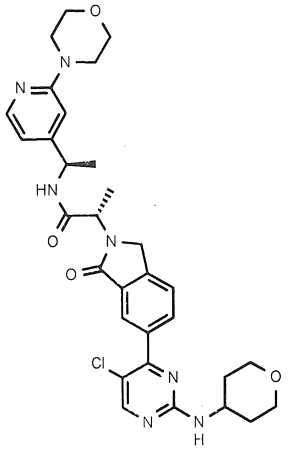
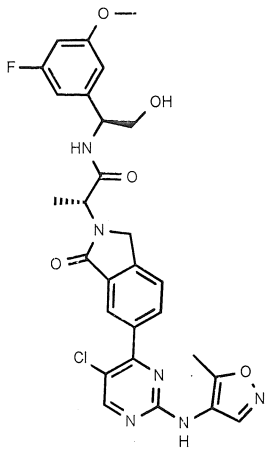
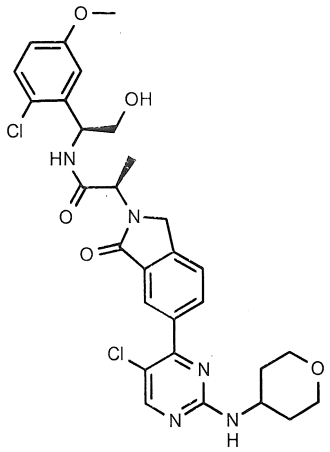
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1045		(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	582
1046		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	613 $[M-H]^+$
1047		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	581

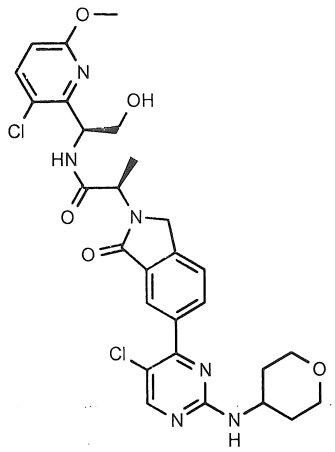
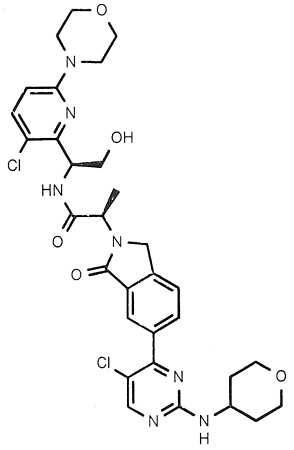
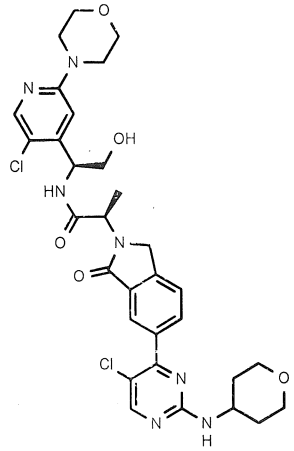
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1048		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	616
1049		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(4-etylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	649
1050		2-(3-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(3-etoxy-5-flophenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit	582

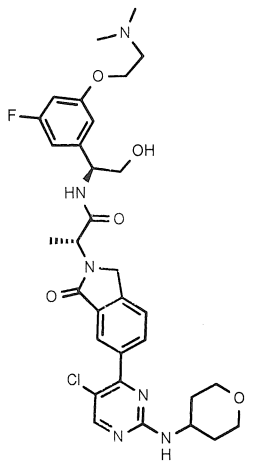
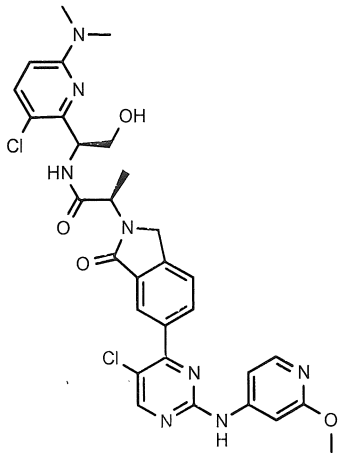
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1051		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit	619
1052		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	637
1053		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[2-(dimetylamino)etoxy]pyridin-2-yl}etyl]propanamit	608

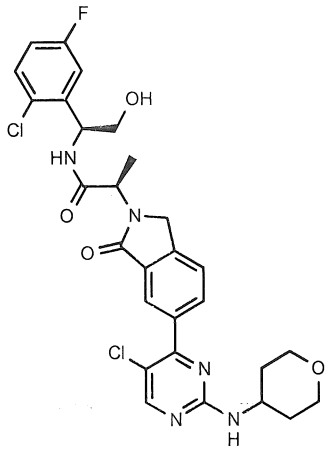
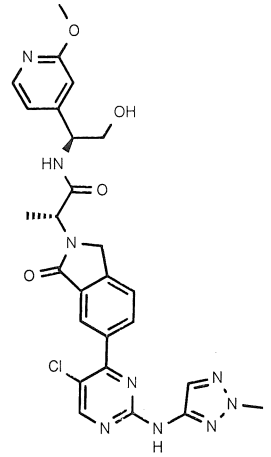
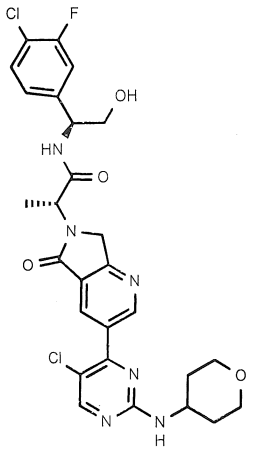
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1054		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-hydroxyetyl]propanamit	650
1055		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-etoxy-5-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	595
1056		2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]axetamit	561 $[M-H]^+$

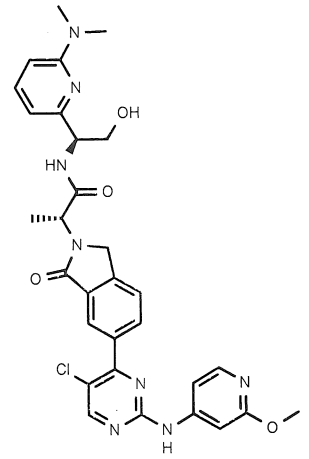
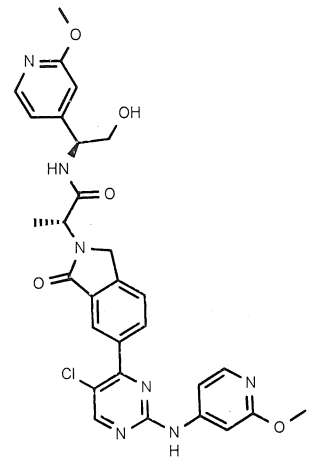
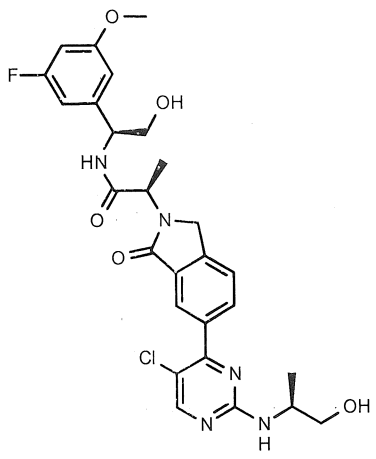
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1057		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{3-flo-5-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]phenyl}etyl]propanamit	664 $[M-H]^+$
1058		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)-3-flopyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	[M-H]+ 593

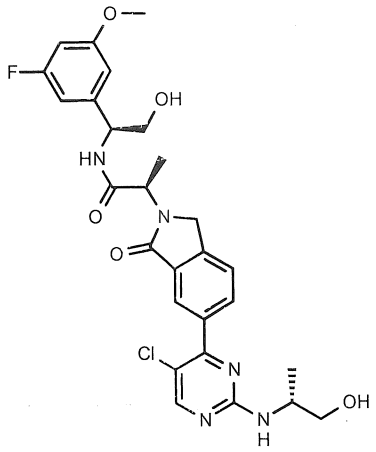
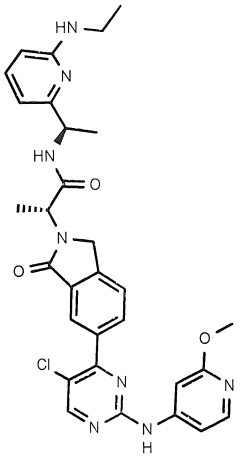
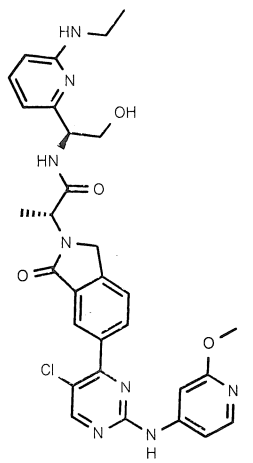
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1059		(2S)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]etyl]propanamit	606
1060		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(5-metyl-1,2-oxazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	581
1061		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-clo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	M-H ion 598

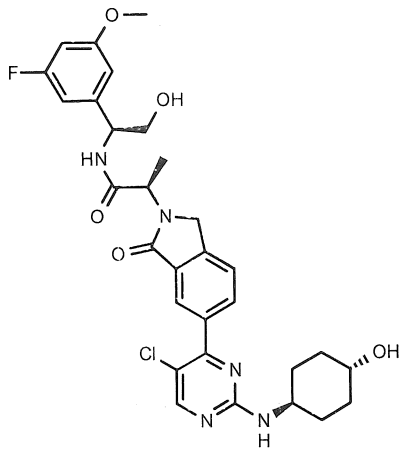
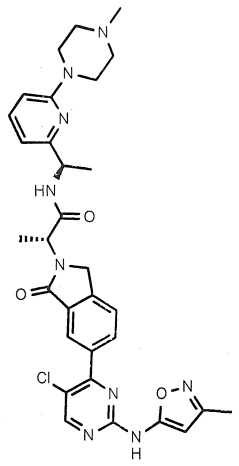
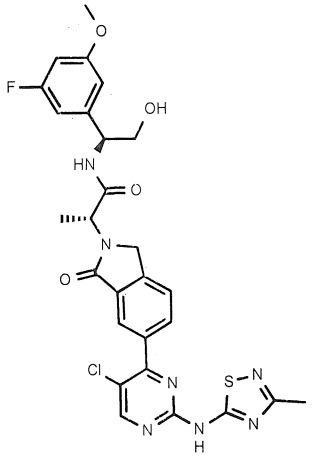
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1062		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-clo-6-metoxypyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit	M-H ion 599
1063		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-clo-6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	M-H ion 654
1064		(2R)-N-[(1S)-1-[5-clo-2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	M-H 645

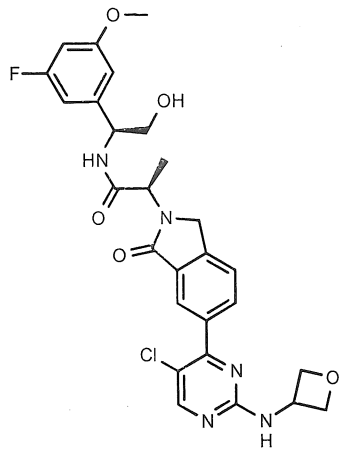
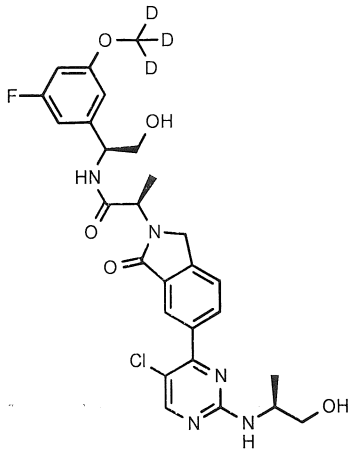
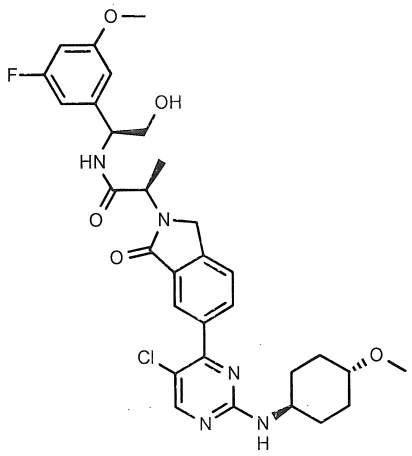
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1065		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]-5-flophenyl}-2-hydroxyetyl]propanamit	M-H 639
1066		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-clo-6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	M-H ion 635

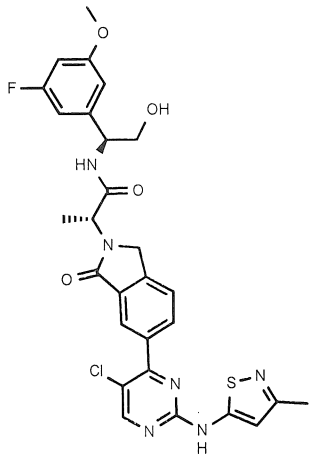
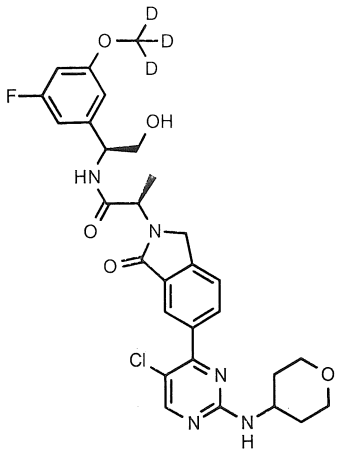
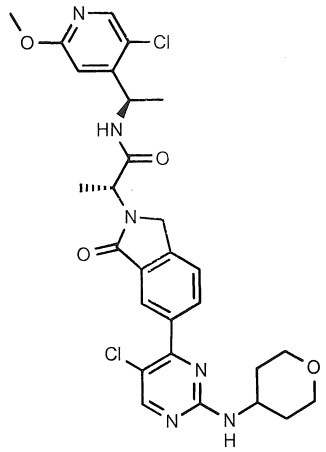
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1067		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-clo-5-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	588
1068		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit	564
1069		(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(4-clo-3-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	589

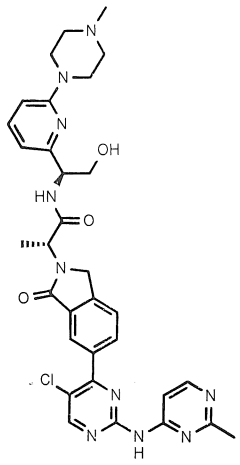
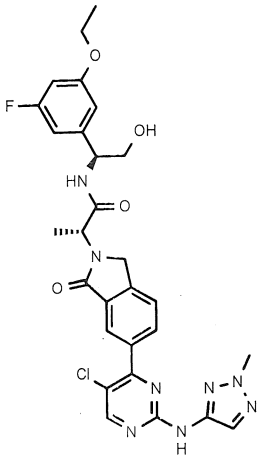
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1070		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	603
1071		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit	590
1072		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	558

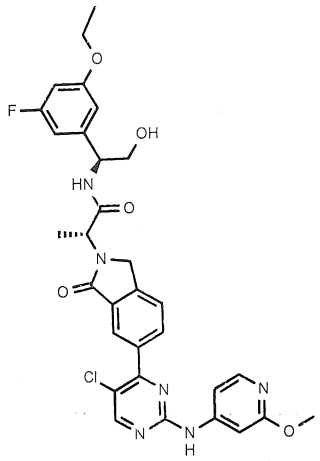
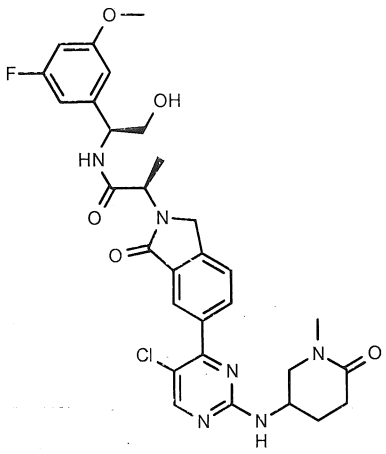
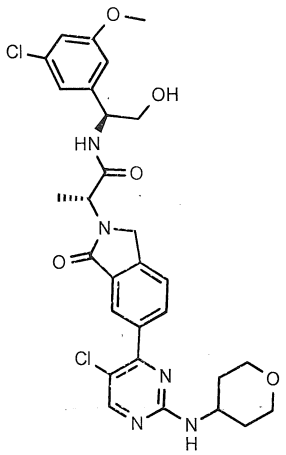
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1073		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	M-H ion 556
1074		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(etylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	587
1075		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(etylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	603

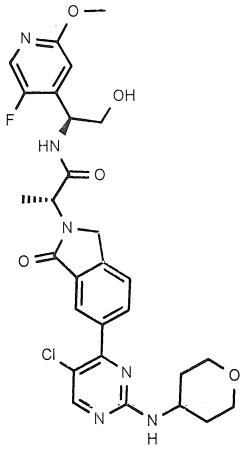
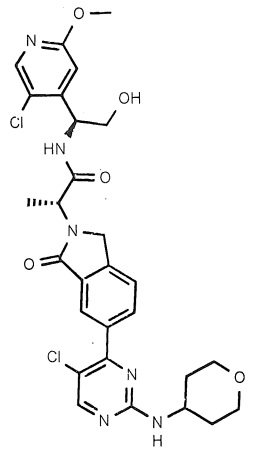
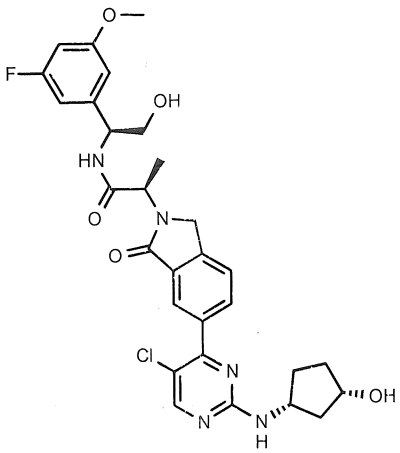
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1076		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-hydroxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	M-H ion 596
1077		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	616
1078		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-metyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	M-H 596

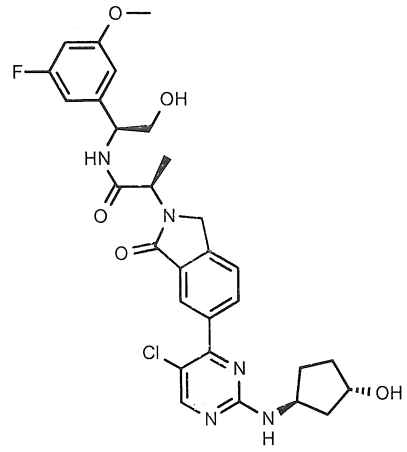
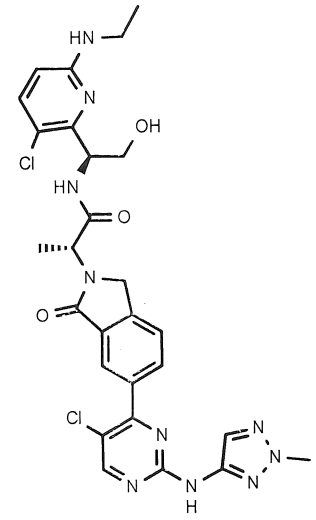
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1079		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	556
1080		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-[3-flo-5-trideuterometoxyphenyl]-2-hydroxyetyl]propanamit	561
1081		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	M-H 610

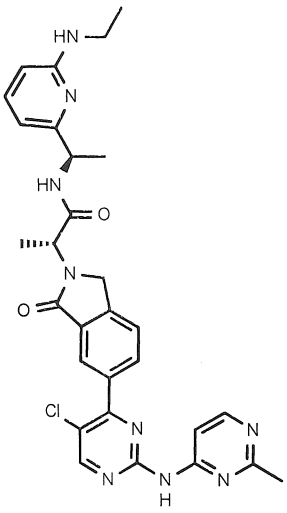
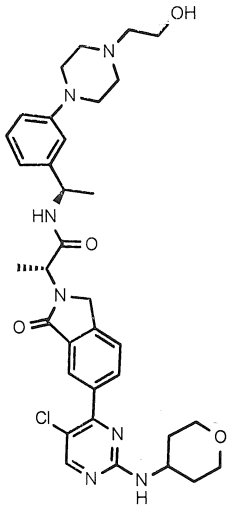
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1082		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-metyl-1,2-thiazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	597
1083		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-flo-5-trideuterometoxyphenyl]-2-hydroxyetyl]propanamit	M-H ion 585
1084		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit	585

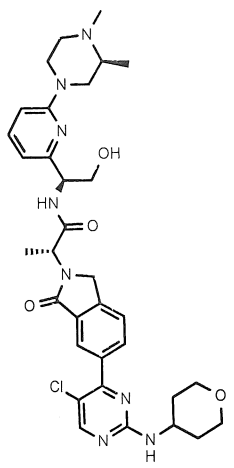
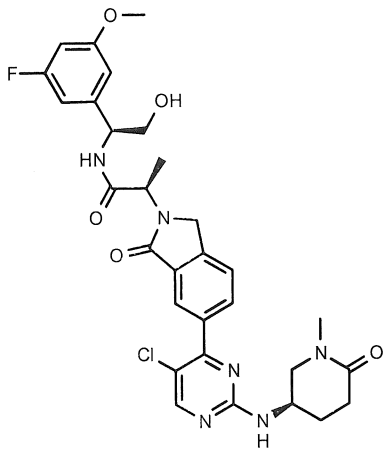
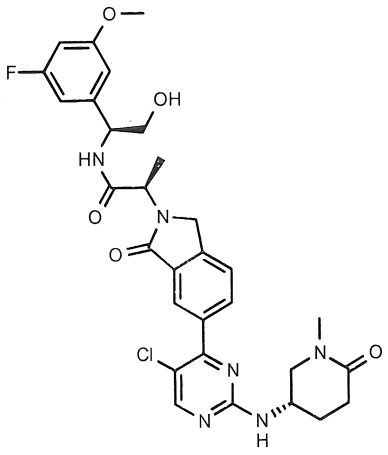
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1085		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	643
1086		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-etoxy-5-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	595

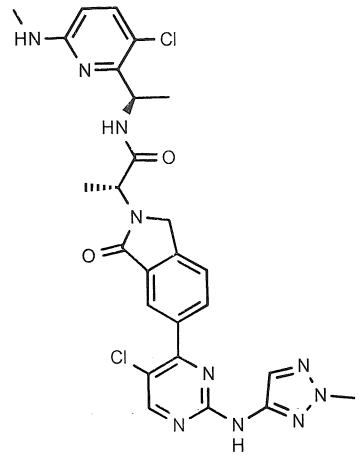
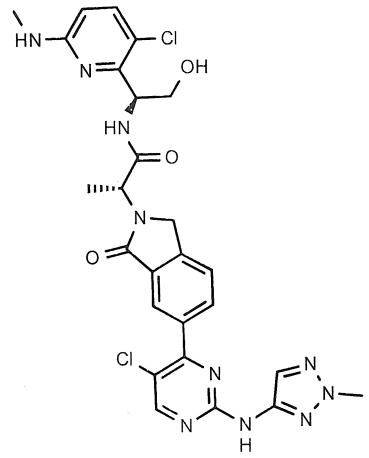
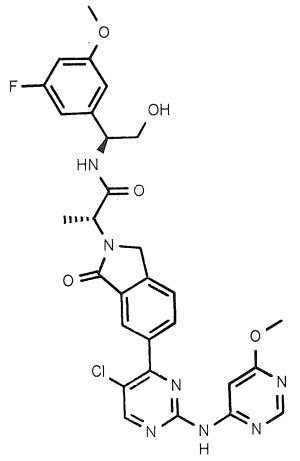
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1087		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-etoxy-5-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	621
1088		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	609 $[M-H]^-$
1089		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-clo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	598

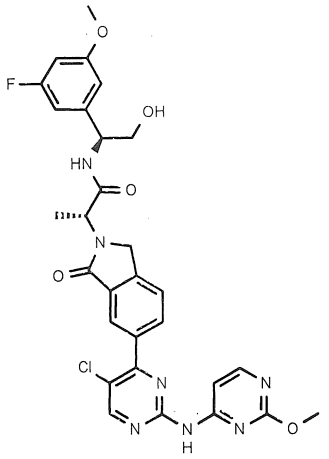
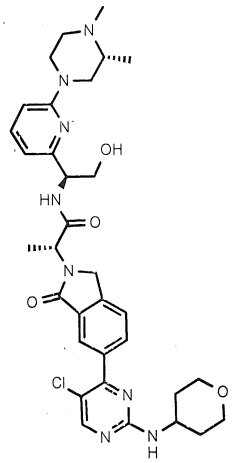
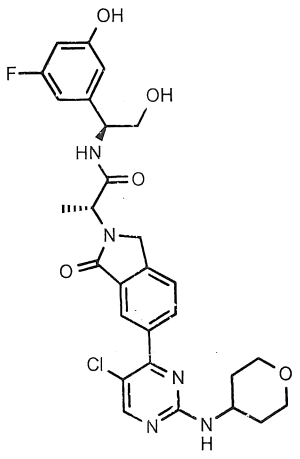
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1090		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit	585
1091		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit	M-H 599
1092		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(1R,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	M-H ion 582

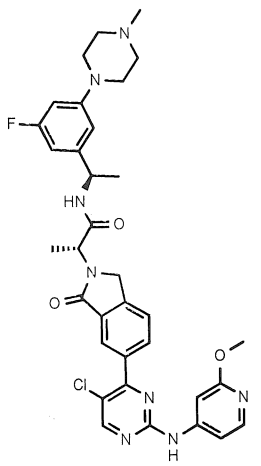
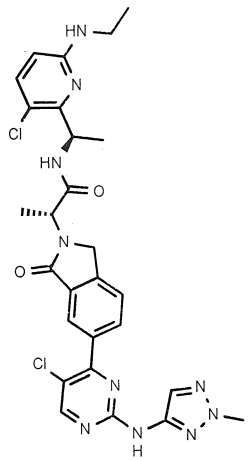
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1093		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(1S,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	582
1094		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-clo-6-(etylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	611

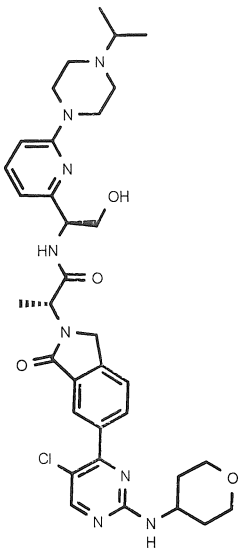
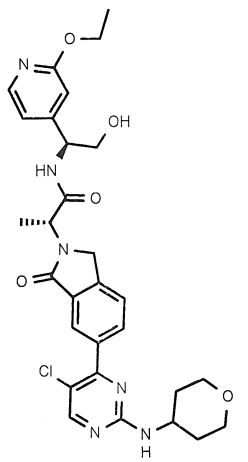
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1095		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(etylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	572
1096		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{3-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]phenyl}etyl]propanamit	648

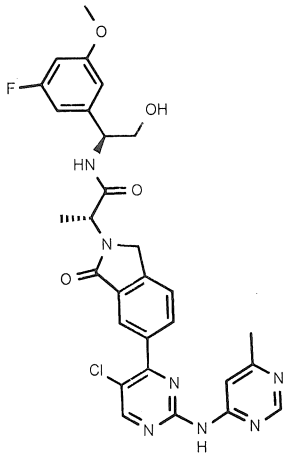
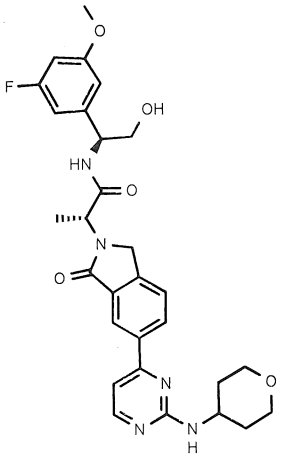
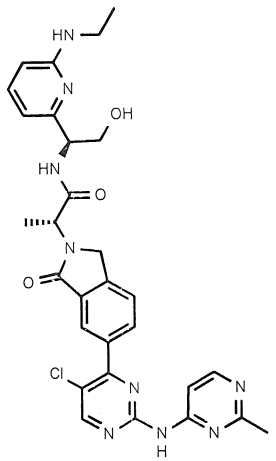
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1097		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-{6-[(3S)-3,4-dimetylpiperazin-1-yl]pyridin-2-yl}-2-hydroxyetyl]propanamit	M+H 649
1098		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(3R)-1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	M-H 609
1099		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(3S)-1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	M-H 609

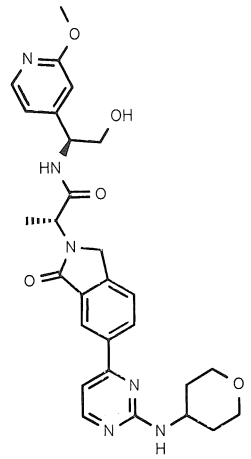
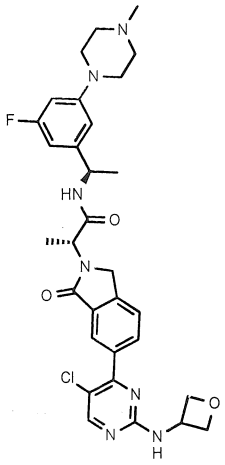
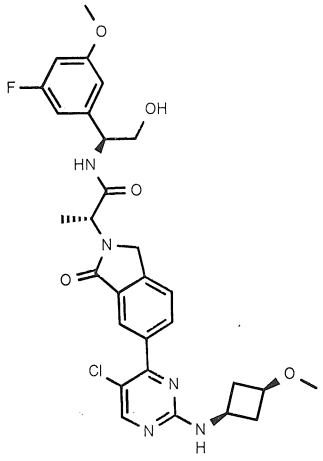
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1100		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-clo-6-(metylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	581
1101		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-clo-6-(metylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	597
1102		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(6-metoxypyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	608

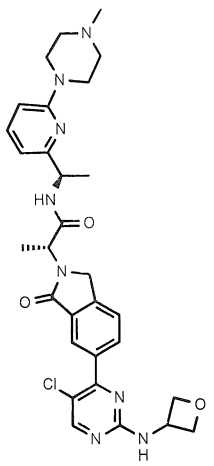
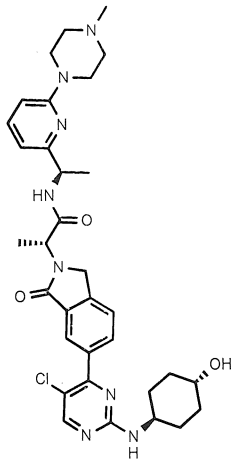
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1103		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	608
1104		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-{6-[(3R)-3,4-dimetylpiperazin-1-yl]pyridin-2-yl}-2-hydroxyetyl]propanamit	M-H 647
1105		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	M-H 568

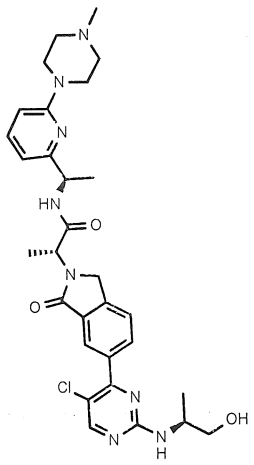
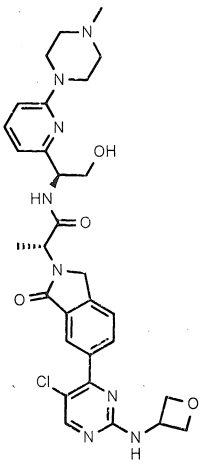
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1106		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit	659
1107		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-clo-6-(etylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	595

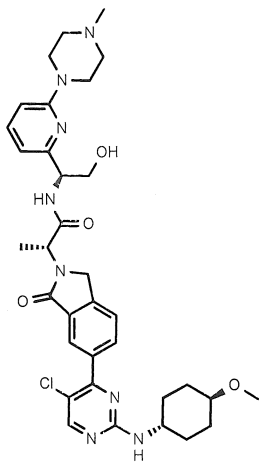
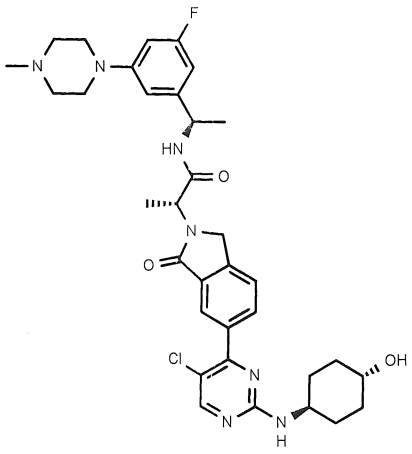
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1108		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-{6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit	M+H 663
1109		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-etoxypyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit	579

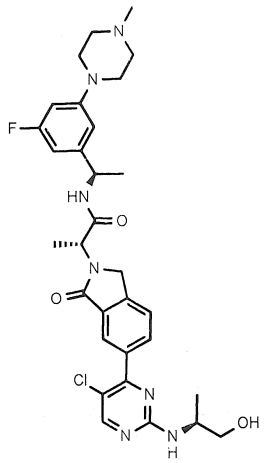
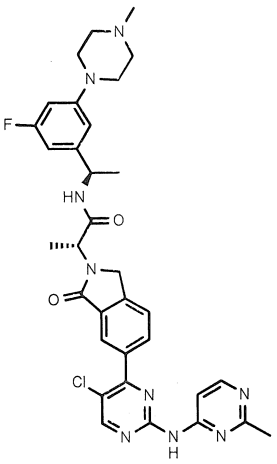
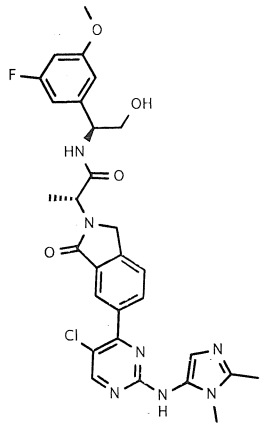
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1110		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(6-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	592
1111		(2R)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]-2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	550
1112		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(etylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	588

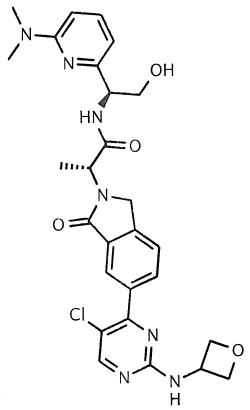
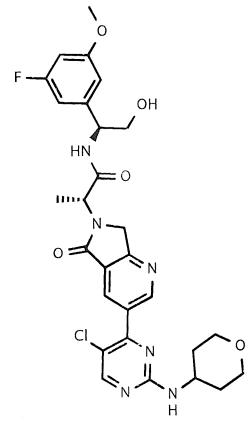
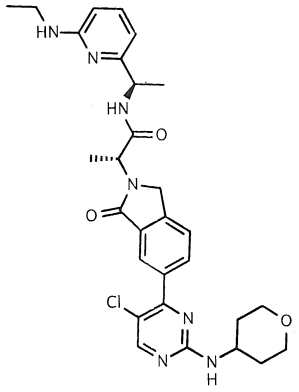
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1113		(2R)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]-2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	533
1114		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit	608
1115		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[cis-3-metoxyxyclobutyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	[M-H]+ 582

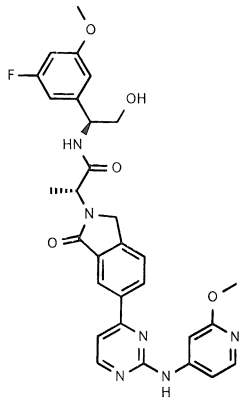
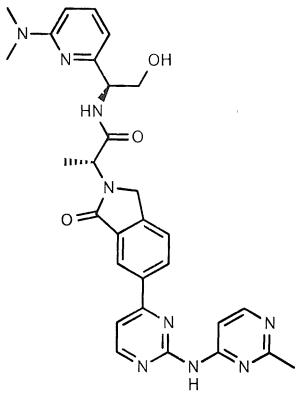
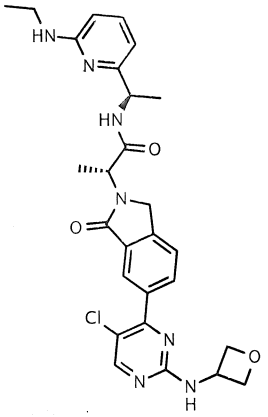
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1116		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	591
1117		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-hydroxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	633

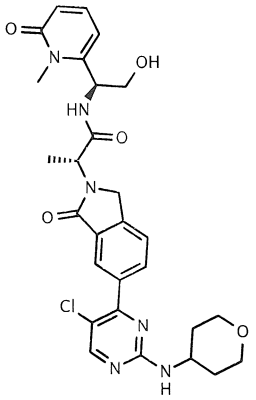
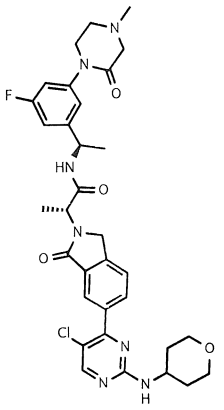
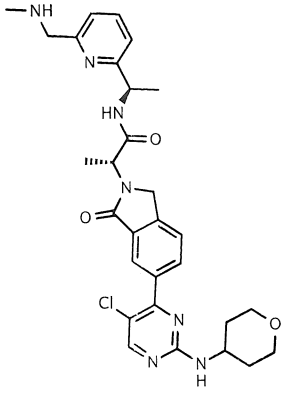
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1118		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	593
1119		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	607

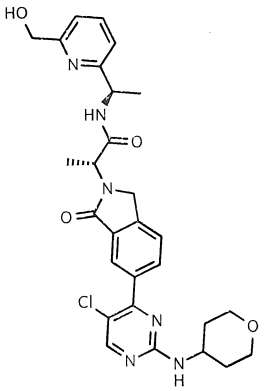
Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1120		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	663
1121		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-hydroxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit	650

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1122		(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit	610
1123		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit	644
1124		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	594

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1125		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit	552
1126		(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit	585
1127		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(etylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	564

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1128		(2R)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]-2-(6-{2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	573
1129		(2R)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]-2-(6-{2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit	554
1130		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(etylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	536

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1131		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)etyl]propanamit	567
1132		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit	648 $[M-H]+$
1133		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[(metylamino)metyl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit	564

Ví dụ	Cấu trúc	Tên	Dữ liệu MS $[M+H]^+$ trừ khi được chỉ rõ
1134		(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit	551

Hoạt tính sinh học

Ví dụ A

Thử nghiệm ức chế ERK2 *in vitro*

Hoạt tính ức chế của các hợp chất theo sáng chế được xác định sử dụng quy trình thao tác chuẩn được nêu dưới đây.

Hoạt tính của enzym ERK2 (Life Technologies) được xác định bằng cách sử dụng phổ huỳnh quang phân giải theo thời gian đo mức phosphoryl hóa của dạng cấu trúc bị cắt bớt của Yếu tố phiên mã hoạt hóa 2 được đánh dấu bằng protein huỳnh quang màu xanh lá cây (ATF2-GFP) (Life Technologies). Các phản ứng trong thử nghiệm chứa Tris 50 mM độ pH 7,5, $MgCl_2$10mM, EGTA 1 mM, Triton X-100 0,01%, DTT 1mM, DMSO 2,5%, ATF2-GFP 0,4 µM, ATP 20 µM và ERK2 0,25 nM được thiết lập với sự có mặt của hợp chất và được cho tiến hành trong 30 phút tại nhiệt độ trong phòng. Sau đó, làm dừng các phản ứng bằng cách sử dụng chất đệm pha loãng TR-FRET (Life Technologies), EDTA 25mM và Tb-Kháng-pATF2 (Tb-Anti-pATF2) 2 nM (Thr71) (Life Technologies). Sau khi ủ thêm trong khoảng thời gian ít nhất 30 phút, đọc giá trị phổ huỳnh quang trên máy đọc Pherastar (Mô-đun quang Lanthascreen; bước sóng kích thích

340 nm, bước sóng phát xạ 520 nm (kênh A), 495 nm (kênh B)). Tỷ lệ giữa tổng số A và B được sử dụng để tính toán tín hiệu. Các trị số IC_{50} được tính toán bằng cách sử dụng phương trình đáp ứng liều sigma (Phần mềm Prism GraphPad, La Jolla, CA, Mỹ).

Trong các thử nghiệm sử dụng ERK2, các hợp chất theo các ví dụ 125,127,162,181, 183, 289, 299, 310 và 939 có các trị số IC_{50} nằm trong khoảng từ 1 μM đến 10 μM, tạo ra mức ức chế hoạt tính ít nhất 50% tại nồng độ 10μM trong thử nghiệm chống lại ERK2 hoặc sẽ được mong đợi là tạo ra mức ức chế hoạt tính ít nhất 50% tại nồng độ 10 μM (dựa trên mức độ ức chế hoạt tính tại các nồng độ 3μM) trong thử nghiệm chống lại ERK2.

Các hợp chất theo các ví dụ 1, 12, 24, 28, 30, 36, 37, 44, 45, 51, 61, 65, 69, 71, 73, 89, 92, 106, 109, 111, 113, 114, 118, 119, 121, 124, 126, 129, 133, 135, 138, 139, 140, 143, 156, 158, 159, 160, 161, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 178, 180, 182, 184, 185, 187, 189, 191, 198, 199, 204, 215, 222, 223, 243, 251, 255, 258, 279, 285, 296, 297, 301, 302, 305, 306, 307, 308, 309, 314, 331, 363, 378, 382, 404, 411, 414, 483, 486, 492, 494, 496, 501, 503, 513, 515, 520, 521, 528, 530, 532, 534, 536, 541, 546, 551, 553, 556, 572, 576, 577, 581, 594, 617, 618, 620, 680 , 706, 709, 719, 724, 737, 749, 750, 752, 762, 766, 793, 794, 821, 874, 893, 917, 937, 938, 967, 978, 991, 993, 994, 1006, 1013, 1014, 1059 và 1113 có các trị số IC_{50} nằm trong khoảng từ 0,1 μM đến 1 μM, tạo ra mức ức chế hoạt tính ít nhất 50% tại nồng độ 1 μM hoặc sẽ được mong đợi là tạo ra mức ức chế hoạt tính ít nhất 50% tại nồng độ 1 μM (dựa trên mức độ ức chế hoạt tính tại các nồng độ 0,10 μM) trong thử nghiệm chống lại ERK2.

Các hợp chất theo các ví dụ 5, 6, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 23, 29, 31, 32, 33, 39, 41, 43, 46, 47, 49, 50, 52, 53, 54, 58, 60, 62, 63, 64, 66, 68, 70, 75, 77, 81, 83, 88, 90, 91, 97, 98, 99, 100, 102, 104, 105, 107, 108, 110, 112, 115, 116, 117, 120, 122, 123, 128, 130, 131, 132, 134, 136, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 153, 154, 155, 157, 163, 164, 165, 168, 175, 176, 177, 179, 186, 188, 190, 200, 202, 203, 205, 206, 208, 211, 212, 213, 216, 217, 218, 220, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 231, 233, 236, 238, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 252, 253, 254, 256, 257, 259, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 281, 286, 288, 292, 293, 295, 300, 304, 311, 312, 313, 315, 320, 329, 330, 334, 338, 339, 340, 343, 345, 346, 350, 353, 361, 362, 364, 368, 373, 374, 375, 376, 377, 379, 380, 387, 388, 389, 394, 401, 405, 407, 408, 409, 410, 412, 413, 416, 417, 418, 419, 420,

424, 426, 427, 438, 439, 440, 441, 446, 449, 464, 467, 470, 472, 473, 474, 479, 484, 485, 487, 489, 490, 491, 493, 497, 502, 505, 506, 507, 508, 516, 518, 519, 523, 524, 531, 533, 535, 537, 539, 544, 547, 550, 552, 557, 559, 561, 562, 564, 566, 568, 569, 570, 573, 578, 579, 580, 582, 584, 585, 586, 587, 589, 590, 592, 595, 599, 605, 607, 610, 611, 619, 622, 632, 636, 637, 638, 645, 646, 647, 648, 649, 655, 659, 662, 664, 667, 668, 670, 679, 682, 690, 691, 695, 714, 718, 723, 725, 726, 731, 733, 734, 741, 744, 745, 748, 751, 755, 758, 761, 764, 770, 771, 773, 775, 778, 790, 791, 792, 796, 797, 813, 829, 832, 833, 839, 842, 854, 866, 879, 884, 885, 889, 899, 901, 904, 905, 906, 916, 933, 946, 948, 955, 969, 998, 1009, 1012, 1028, 1032, 1055, 1082, 1084 và 1091 có các trị số IC_{50} nằm trong khoảng từ 0,01 μM đến 0,1 μM tạo ra mức ức chế hoạt tính là 50% ở nồng độ 0,1 μM hoặc mong đợi tạo ra mức ức chế hoạt tính là 50% ở nồng độ 0,1 μM (trên cơ sở mức ức chế hoạt tính ở các nồng độ 0,0030μM hoặc 0,010 μM) trong thử nghiệm chống lại ERK2.

Các hợp chất theo các ví dụ 2, 3, 4, 7, 11, 16, 19, 21, 22, 25, 26, 27, 34, 35, 38, 40, 42, 48, 55, 56, 57, 59, 67, 72, 74, 76, 78, 79, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 93, 94, 95, 96, 101, 103, 137, 141, 150, 151, 152, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 201, 207, 209, 210, 214, 219, 221, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 240, 241, 242, 244, 260, 261, 262, 263, 264, 266, 271, 280, 282, 283, 284, 287, 289, 290, 291, 294, 303, 316, 317, 318, 319, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 333, 335, 336, 337, 341, 342, 344, 347, 348, 349, 351, 352, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 365, 367, 369, 370, 371, 372, 381, 383, 384, 372, 386, 390, 391, 392, 393, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 402, 403, 406, 415, 421, 422, 423, 425, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 442, 443, 444, 445, 448, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 465, 466, 469, 471, 475, 476, 477, 478, 480, 481, 482, 488, 495, 498, 499, 500, 504, 509, 510, 511, 512, 514, 517, 522, 525, 526, 529, 538, 540, 542, 543, 545, 548, 549, 554, 555, 558, 560, 563, 565, 567, 571, 574, 575, 583, 588, 591, 593, 596, 597, 598, 600, 601, 602, 603, 604, 606, 608, 609, 612, 613, 614, 615, 616, 621, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 633, 634, 635, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 650, 651, 652, 653, 654, 656, 657, 658, 660, 661, 663, 665, 666, 669, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 681, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 692, 693, 694, 696, 697, 698, 699, 701, 702, 703, 705, 707, 708, 711, 712, 713, 715, 716, 717, 719, 720, 721, 722, 727, 728, 730, 732, 735, 737, 738, 740, 742, 743, 746, 747, 753, 754, 756, 757, 759, 763, 765, 767, 768, 769, 774, 776, 777, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 808, 809, 810, 811, 812, 814, 815, 816,

817, 818, 819, 820, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 830, 831, 834, 835, 836, 837, 838, 840, 841, 843, 844, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 855, 856, 857, 858, 859, 864, 865, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 875, 876, 877, 878, 880, 881, 882, 883, 886, 887, 888, 890, 891, 892, 894, 895, 896, 897, 986, 900, 902, 903, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 918, 919, 920, 921, 922, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 934, 935, 936, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 947, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 968, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 992, 995, 996, 997, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1007, 1008, 1010, 1011, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1029, 1030, 1031, 1033, 1034, 1035, 1036, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1056, 1057, 1058, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1083, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 598, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 609, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134 có các trị số IC_{50} nằm trong khoảng từ 0,001 μM đến 0,01 μM, tạo ra mức ức chế hoạt tính ít nhất 50% tại nồng độ 0,01 μM hoặc sẽ được mong đợi là tạo ra mức ức chế hoạt tính ít nhất 50% tại nồng độ 0,01 μM (dựa trên mức độ ức chế hoạt tính tại các nồng độ 0,00050μM, 0,0010μM hoặc 0,0030μM) trong thử nghiệm chống lại ERK2.

Ví dụ B

Hoạt tính kháng tăng sinh

Hoạt tính kháng tăng sinh của các hợp chất theo sáng chế được xác định bằng cách đo khả năng các hợp chất này ức chế sự sinh trưởng ở dòng tế bào u melanin A375 ở người.

Sự tăng sinh tế bào được xác định bằng cách đo sự đổi màu của resazurin (thuốc thử Alamar blue) thành resorufin đáp ứng hoạt tính của ty thể (Nociari, M. M, Shalev, A., Benias, P., Russo, C. Journal of Immunological Methods 1998, 213, 157-167). Các tế bào A375 (American Type Culture Collection, Teddington, UK) được sinh trưởng trong Môi trường Eagle được cải biến theo Dulbecco + FBS 10 %. Mỗi giếng trong đĩa đáy phẳng

96 giếng màu đen được gieo bởi 2 x 10^3 tế bào trong 200 µl môi trường nuôi cấy hoàn chỉnh một ngày trước khi xử lý hợp chất. Ủ các tế bào cùng với hợp chất trong dimetyl sulfoxit (DMSO) 0,1% (thể tích/thể tích) trong 4 ngày trước khi bổ sung 20 µl thuốc thử Alamar blue. Sau khi ủ thêm 6 giờ tại 37°C đọc đĩa trên máy đọc đĩa Spectramax Gemini (Molecular Devices; bước sóng kích thích 535 nm, bước sóng phát xạ 590 nm). Các trị số GI_{50} được tính toán bằng cách sử dụng phương trình đáp ứng liều sigma (Phần mềm Prism GraphPad, La Jolla, CA, Mỹ).

Trong các thử nghiệm sử dụng A375, các hợp chất theo các ví dụ 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 18, 20, 25, 29, 41, 42, 46, 49, 50, 51, 53, 58, 60, 62, 68, 78, 81, 88, 97, 98, 100, 102, 108, 110, 112, 115, 116, 120, 122, 124, 128, 130, 134, 137, 144, 145, 146, 147, 149, 154, 155, 157, 158, 163, 165, 168, 170, 174, 176, 177, 179, 184, , 368, 405, 407, 410, 412, 417, 418, 426, 438, 439, 445, 449, 471, 481, 483, 485, 553, 564, 566, 569, 578, 582, 599, 619, 632, 636, 771, 776, 913, 920, 932 và 1055 có các trị số GI_{50} nằm trong khoảng từ 1 µM đến 10 µM, tạo ra mức ức chế sinh trưởng ít nhất 50% tại nồng độ 10µM hoặc sẽ được mong đợi là tạo ra mức ức chế hoạt tính ít nhất 50% tại nồng độ 10 µM (dựa trên mức độ ức chế hoạt tính tại các nồng độ 1µM) trong thử nghiệm chống lại A375.

Trong các thử nghiệm sử dụng A375, các hợp chất theo các ví dụ 2, 3, 4, 11, 13, 16, 17, 19, 21, 22, 23, 26, 27, 31, 33, 34, 35, 38, 39, 40, 43, 47, 48, 54, 55, 56, 57, 59, 63, 64, 66, 67, 70, 72, 74, 75, 76, 82, 83, 84, 85, 87, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 101, 103, 107, 117, 141, 148, 150, 151, 152, 153, 164, 175, 186, 190, 193, 194, 195, 196, 197, 201, 221, 237, 287, 294, 317, 318, 319, 320, 322, 323, 328, 337, 369, 371, 381, 383, 386, 389, 398, 401, 406, 413, 415, 416, 419, 421, 423, 424, 426, 427, 428, 429, 430, 437, 440, 441, 442, 447, 453, 455, 469, 470, 473, 476, 477, 479, 480, 487, 488, 495, 497, 498, 500, 511, 538, 540, 547, 548, 549, 550, 552, 555, 558, 559, 560, 561, 563, 565, 567, 568, 570, 571, 573, 574, 575, 580, 600, 601, 602, 603, 605, 606, 607, 630, 637, 638, 639, 640, 643, 654, 655, 656, 657, 666, 693, 703, 712, 716, 717, 719, 720, 727, 731, 737, 738, 746, 747, 756, 774, 785, 786, 787, 790, 798, 800, 801, 813, 816, 830, 834, 836, 839, 840, 846, 848, 849, 855, 867, 875, 876, 883, 886, 889, 901, 918, 919, 921, 926, 927, 928, 929, 940, 946, 949, 950, 956, 960, 961, 962, 968, 975, 977, 981, 983, 985, 986, 987, 996, 1001, 1002, 1003, 1004, 1008, 1011, 1014, 1015, 1018, 1020, 1027, 1038, 1039, 1042, 1045, 1046, 1047, 1048, 1050, 1051, 1053, 1065, 1073, 1077, 1078, 1113, 1117, 1118, 1121, 1123, 1124, 1132 và 1134 có các tri số GI_{50} nằm trong khoảng từ 0,1 µM đến 1 µM hoặc tạo ra mức ức chế

sinh trưởng ít nhất 50% tại nồng độ 1μM hoặc sẽ được mong đợi là tạo ra mức ức chế hoạt tính ít nhất 50% tại nồng độ 1 μM (dựa trên mức độ ức chế hoạt tính tại các nồng độ 0,30 μM) trong thử nghiệm chống lại A375.

Trong các thử nghiệm sử dụng A375, các hợp chất theo các ví dụ 52, 77, 79, 80, 86, 192 , 209, 232, 240, 261, 264, 265, 271, 282, 283, 291, 292, 316, 324, 325, 326, 327, 334, 335, 336, 342, 347, 348, 349, 351, 354, 355, 356, 357, 359, 360, 367, 370, 372, 385, 390, 392, 393, 395, 399, 400, 402, 403, 422, 425, 431, 432, 444, 448, 451, 452, 459, 460, 467, 475, 478, 482, 499, 504, 508, 510, 517, 525, 539, 554, 562, 579, 591, 593, 598, 609, 611, 612, 613, 614, 616, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 631, 633, 634, 635, 641, 642, 644, 645, 648, 650, 653, 658, 659, 663, 664, 665, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 681, 682, 687, 688, 689, 692, 696, 697, 698, 699, 701, 702, 705, 708, 711, 713, 715, 721, 722, 728, 734, 735, 740, 743, 753, 754, 755, 759, 763, 765, 767, 768, 770, 777, 780, 781, 783, 784, 788, 789, 799, 802, 803, 804, 805, 806, 809, 810, 811, 817, 818, 819, 820, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 831, 835, 837, 838, 841, 843, 847, 850, 851, 852, 853, 856, 857, 858, 860, 861, 864, 865, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 877, 878, 882, 887, 888, 890, 894, 895, 896, 897, 898, 900, 902, 903, 907, 908, 912, 914, 915, 922, 924, 925, 931, 935, 936, 941, 942, 943, 944, 945, 952, 953, 954, 957, 958, 959, 963, 964, 965, 966, 970, 971, 972, 973, 974, 976, 979, 980, 982, 984, 988, 989, 990, 992, 995, 999, 1000, 1005, 1007, 1016, 1019, 1023, 1024, 1025, 1026, 1029, 1030, 1031, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1040, 1041, 1043, 1044, 1049, 1052, 1054, 1056, 1057, 1058, 1060, 1064, 1066, 1067, 1068, 1069, 1071, 1072, 1074, 1075, 1076, 1079, 1080, 1081, 1082, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1114, 1115, 1116, 1119, 1120,1122 và 1126 có các trị số GI_{50} nằm trong khoảng từ 0,01 μM đến 0,1 μM hoặc tạo ra mức ức chế sinh trưởng ít nhất 50% tại nồng độ 0,1 μM.

Trong các thử nghiệm sử dụng A375, các hợp chất theo các ví dụ 262, 284, 303, 333, 345, 346, 434, 443, 446, 450, 456, 457, 458, 461, 462, 463, 465, 544, 545, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 592, 596, 597, 598, 609, 647, 649, 652, 667, 675, 683, 684, 685, 686, 690, 694 , 742, 757, 769, 782, 808, 812, 815, 859, 862, 880, 881, 891, 892, 909, 910, 911, 923, 930, 934, 947, 951, 997, 1017, 1021, 1022, 1061, 1062, 1063, 1070, 1083, 1125, 1127, 1128, 1129 và 1130 có các trị số GI_{50} nằm trong khoảng từ 0,001 μM đến 0.01 uM hoặc tao ra mức ức chế sinh trưởng ít nhất 50% tại nồng độ 0,01 μM.

Các trị số IC_{50} riêng lẻ đối với các hợp chất được thử nghiệm trong ví dụ A được nêu trong bảng dưới đây.

Ví dụ	ERK2 IC_{50} (μM)	Ví dụ	ERK2 IC_{50} (μM)	Ví dụ	ERK2 IC_{50} (μM)
1	0,21	2	0,0030	3	0,0039
4	0,0053	5	0,027	6	0,027
7	46% @ 0,0030	8	0,063	9	0,067
10	0,057	11	0,0019	12	0,27
13	0,014	14	0,016	15	0,023
16	0,0059	17	0,061	18	0,038
19	0,0068	20	0,035	21	0,0050
22	0,0028	23	0,025	24	0,11
25	0,0069	26	0,010	27	0,0039
28	0,29	29	0,014	30	0,19
31	0,044	32	0,10	33	0,031
34	0,0063	35	0,0079	36	0,77
37	0,13	38	0,0035	39	0,038
40	0,0064	41	0,035	42	0,0058
43	0,014	44	0,13	45	0,11
46	0,094	47	0,027	48	0,0088
49	0,045	50	0,020	51	0,17
52	0,062	53	0,027	54	0,027
55	0,0048	56	0,010	57	0,010

58	0,020	59	0,0034	60	0,083
61	0,160	62	0,032	63	0,019
64	0,015	65	0,15	66	0,034
67	48% @ 0,0030	68	0,061	69	0,11
70	0,041	71	0,18	72	0,0068
73	0,50	74	0,0065	75	0,02
76	0,0040	77	0,021	78	0,0052
79	49% @ 0,0010	80	0,0043	81	0,012
82	0,0099	83	0,032	84	0,0097
85	0,0060	86	0,0028	87	0,0040
88	0,016	89	0,20	90	0,043
91	0,056	92	0,14	93	53% @ 0,0030
94	0,0072	95	0,0065	96	0,0028
97	0,04	98	0,012	99	0,057
100	0,020	101	0,0046	102	0,074
103	0,0039	104	0,012	105	0,038
106	0,12	107	0,051	108	0,023
109	0,12	110	0,016	111	0,34
112	0,019	113	1,0	114	0,36
115	0,012	116	0,024	117	0,072
118	0,87	119	0,12	120	0,091

121	0,62	122	0,018	123	0,072
124	0,12	125	1,2	126	0,36
127	5,2	128	0,011	129	0,11
130	0,035	131	0,025	132	0,023
133	0,17	134	0,057	135	0,14
136	0,069	137	0,0087	138	0,16
139	0,16	140	0,12	141	0,009
142	0,033	143	0,17	144	0,023
145	0,032	146	0,034	147	0,09
148	0,029	149	0,032	150	0,010
151	0,0023	152	0,0044	153	0,011
154	0,014	155	0,098	156	0,11
157	0,030	158	0,13	159	40% @ 0,30
160	0,49	161	0,21	162	2,0
163	0,048	164	0,059	165	0,083
166	0,14	167	0,69	168	0,048
169	0,47	170	0,11	171	0,12
172	0,24	173	1,0	174	0,14
175	0,09	176	0,081	177	0,082
178	0,22	179	0,084	180	0,19
181	1,2	182	0,39	183	1,4
184	0,17	185	0,22	186	0,030
187	54% @ 1,0	188	41% @ 0,030	189	0,45

190	0,036	191	0,32	192	0,0068
193	0,0051	194	0,0094	195	0,0051
196	0,0034	197	0,004	198	0,11

199	0,3
200	0,053
201	0,01
202	0,041
203	0,014
204	0,21
205	0,012
206	0,014
207	0,0062
208	0,015
209	0,0033
210	0,01
211	0,019
212	0,013
213	0,095
214	0,01
215	0,33
216	0,022
217	0,042
218	0,014
219	0,01
220	0,021

221	0,0047
222	0,11
223	0,16
224	0,023
225	0,024
226	0,023
227	0,013
228	0,045
229	0,033
230	0,01
231	0,048
232	0,0018
233	0,033
234	0,01
235	0,0085
236	0,022
237	0,0069
238	0,015
239	0,0097
240	0,0061
241	0,0093
242	0,0086

243	0,65
244	0,0078
245	0,038
246	0,033
247	0,054
248	0,038
249	0,078
250	0,074
251	0,27
252	0,031
253	0,023
254	0,016
255	0,31
256	0,06
257	0,026
258	0,25
259	0,06
260	0,0065
261	54% @ 0,0010μM
262	0,0021
263	0,0057

264	0,0025
265	57% @ 0,0030μM
266	0,008
267	0,058
268	0,1
269	0,028
270	0,036
271	0,0054
272	0,012
273	0,036
274	0,061
275	0,039
276	0,1
277	0,079
278	0,031
279	0,38
280	0,0048
281	0,044
282	0,0024
283	0,0026
284	39% @ 0,0010μM
285	0,2
286	0,032
287	0,004
288	0,016

289	0,0063
290	0,0085
291	0,0031
292	48% @ 0,0030μM
293	0,019
294	0,002
295	0,018
296	0,16
297	0,2
298	1,8
299	1,2
300	0,053
301	0,18
302	0,14
303	0,002
304	0,015
305	0,45
306	0,72
307	0,21
308	0,36
309	0,12
310	1,3
311	0,023
312	0,035
313	0,088
314	0,42

315	0,014
316	71% @ 0,0010μM
317	0,0037
318	0,0049
319	0,0059
320	0,011
321	0,0078
322	0,0026
323	0,0021
324	0,0019
325	48% @ 0,0010μM
326	40% @ 0,0010μM
327	40% @ 0,0010μM
328	0,0046
329	0,029
330	0,092
331	0,23
332	59% @ 3,0μM
333	51% @ 0,00050μM, 51% @ 0,0010μM
334	62% @ 0,0030μM

335	0,0029
336	0,0016
337	0,0071
338	0,022
339	0,021
340	0,1
341	0,0038
342	0,0028
343	0,013
344	0,0098
345	57% @ 0,0030µM
346	45% @ 0,0030µM
347	0,0032
348	0,0031
349	0,0047
350	0,054
351	0,0035
352	0,0067
353	0,031
354	0,0052
355	0,0047
356	0,0044
357	0,0038
358	0,0056
359	0,0042

360	0,0039
361	0,035
362	0,016
363	0,22
364	0,08
365	0,0079
367	0,0043
368	0,011
369	0,0056
370	0,0026
371	45% @ 0,0010µM
372	44% @ 0,0010µM
373	0,015
374	0,035
375	0,025
376	0,053
377	0,05
378	0,14
379	0,027
380	0,011
381	0,0052
382	0,13
383	0,0017
384	0,0084
385	41% @

	0,0010µM
386	0,00363
387	0,018
388	0,011
389	55% @ 0,0030µM
390	0,0036
391	0,009
392	0,003
393	0,0042
394	0,034
395	0,0029
396	0,0089
397	0,0069
398	0,0034
399	0,0026
400	0,0024
401	51% @ 0,0030µM
402	0,0036
403	49% @ 0,0030 µM
404	0,32
405	0,033
406	0,0085
407	0,027
408	0,1

409	0,032
410	0,059
411	0,35
412	0,026
413	0,017
414	0,11
415	0,007
416	0,03
417	0,024
418	0,022
419	0,011
420	0,062
421	0,0079
422	0,0042
423	0,0053
424	0,013
425	0,0029
426	0,036
427	0,027
428	0,0055
429	0,0045
430	0,0035
431	0,0037
432	42% @ 0,0010μM
433	0,0069
434	57% @

	0,0010μM
435	0,0064
436	0,0076
437	0,01
438	0,053
439	0,052
440	0,042
441	0,016
442	0,0069
443	0,0019
444	0,0023
445	48% @ 0,0010μM
446	0,09
448	0,0051
449	0,055
450	0,0016
451	0,0017
452	37% @ 0,0010μM
453	0,0064
454	0,009
455	0,0033
456	43% @ 0,0010μM
457	54% @ 0,0010μM

458	55% @ 0,0010μM
459	51% @ 0,0010μM
460	0,0025
461	43% @ 0,0010μM
462	0,0021
463	0,002
464	0,087
465	0,0032
466	0,007
467	52% @ 0,0030μM
469	0,0054
470	0,04
471	0,01
472	0,036
473	0,012
474	0,078
475	0,0033
476	0,0052
477	0,01
478	0,0024
479	0,016
480	0,0028
481	0,0082

482	0,003
483	0,19
484	0,082
485	0,021
486	0,15
487	0,021
488	0,0047
489	0,066
490	0,033
491	0,062
492	0,15
493	0,03
494	0,11
495	0,0094
496	0,18
497	0,012
498	0,0022
499	0,0035
500	0,0073
501	0,24
502	0,052
503	0,17
504	0,0024
505	0,027
506	0,06
507	0,028
508	61% @ 0,0030μM
509	0,0029
510	0,0028
511	0,0036
512	0,0082
513	0,2
514	0,0065
515	0,25
516	0,014
517	0,0034
518	0,051
519	0,016
520	0,38
521	0,66
522	0,0054
523	0,023
524	0,049
525	0,0051
526	0,0069
528	0,15
529	0,0078
530	0,48
531	0,029
532	0,23
533	0,046
534	0,29
535	0,014
536	0,14
537	0,02
538	0,01
539	53% @ 0,0030μM
540	0,0028
541	0,15
542	0,0025
543	0,009
544	60% @ 0,0030μM
545	0,0017
546	0,2
547	0,035
548	0,005
549	0,0084
550	0,055
551	0,14
552	0,031
553	0,12
554	0,0021
555	0,0066
556	0,11
557	0,1
558	0,0085
559	0,017

560	0,0046
561	0,018
562	61% @ 0,0030μM
563	0,01
564	0,016
565	0,0048
566	0,03
567	0,005
568	0,031
569	0,045
570	0,021
571	0,006
572	0,32
573	0,015
574	0,008
575	0,0086
576	0,27
577	0,15
578	0,046
579	0,051
580	0,015
581	0,17
582	0,041
583	40% @ 0,0010μM, 55% @ 0,0030μM
584	48% @ 0,0030μM
585	65% @ 0,0030μM
586	57% @ 0,0030μM
587	35% @ 0,0010μM
588	0,002
589	0,011
590	0,035
591	0,0033
592	38% @ 0,0030μM
593	0,0029
594	0,39
595	0,097
596	0,0019
597	0,0029
598	43% @ 0,0010μM
599	0,015
600	0,0085
601	0,0089
602	0,0036
603	0,0043
604	0,008
605	0,011
606	0,0048
607	32% @ 0,0030μM
608	0,005
609	47% @ 0,0010μM, 50% @ 0,0030μM
610	0,057
611	62% @ 0,0030μM
612	0,0034
613	0,0025
614	0,004
615	0,0013
616	0,0023
617	0,38
618	0,13
619	0,087
620	0,52
621	0,0017
622	60% @ 0,0030μM
623	41% @ 0,0010μM
624	43% @ 0,0010μM

625	0,0027
626	41% @ 0,0010μM
627	0,0059
628	0,004
629	0,0037
630	0,0075
631	0,0067
632	0,013
633	0,006
634	0,0034
635	0,0021
636	0,021
637	0,021
638	42% @ 0,0030μM
639	0,0055
640	0,0038
641	42% @ 0,0010μM
642	0,0017
643	0,0065
644	0,0021
645	55% @ 0,0030μM
646	0,016
647	47% @ 0,0030μM
648	45% @ 0,0030μM
649	50% @ 0,0030μM
650	0,0051
651	0,0061
652	0,0032
653	0,0026
654	0,0026
655	54% @ 0,0030μM
656	0,0024
657	0,0023
658	0,0044
659	46% @ 0,0030μM
660	0,0064
661	0,0099
662	0,015
663	0,0024
664	62% @ 0,0030μM
665	0,003
666	0,0094
667	0,029
668	0,035
669	0,0028
670	42% @
	0,0030μM
671	0,0046
672	42% @ 0,0010μM
673	0,0051
674	0,0025
675	0,0013
676	0,0083
677	0,0062
678	0,0092
679	0,015
680	44% @ 0,10μM
681	0,0034
682	60% @ 0,0030μM
683	0,003
684	0,003
685	0,0025
686	0,0027
687	0,0028
688	0,0026
689	0,0026
690	63% @ 0,0030μM
691	0,031
692	0,0032

693	0,0046
694	0,0025
695	0,03
696	0,0035
697	0,0020
698	0,0023
699	37% @ 0,0010 μM
701	44% @ 0,0030 μM
702	65% @ 0,0030 μM
703	0,0074
705	37% @ 0,0010 μM
706	0,77
707	0,01
708	61% @ 0,0030 μM
709	0,37
711	0,0024
712	0,009
713	55% @ 0,0030 μM
714	36% @ 0,010 μM
715	60% @ 0,0010 μM
716	0,003

717	0,0051
718	0,086
719	0,005
720	0,0067
721	43% @ 0,0010 μM
722	56% @ 0,0030 μM
723	0,029
724	0,16
725	0,036
726	0,011
727	64% @ 0,010 μM
728	0,0038
730	59% @ 0,030 μM
731	45% @ 0,010 μM
732	72% @ 0,030 μM
733	0,015
734	0,012
735	0,0023
737	0,0064
738	45% @ 0,0030 μM
740	0,0021

741	0,035
742	64% @ 0,0030 μM
743	49% @ 0,0030 μM
744	0,04
745	0,022
746	0,0067
747	0,0082
748	0,055
749	0,15
750	0,18
751	0,025
752	0,11
753	66% @ 0,0030 μM
754	0,0076
755	0,021
756	0,0028
757	0,0028
758	0,051
759	0,0055
761	0,037
762	0,2
763	0,0029
764	0,013
765	0,0031

766	0,2
767	0,006
768	56% @ 0,0030 µM
769	40% @ 0,0030 µM
770	33% @ 0,0030 µM
771	53% @ 0,030 µM
773	0,03
774	0,0029
775	0,016
776	0,0026
777	0,0076
778	0,062
779	0,0062
780	0,0044
781	0,0026
782	0,0036
783	0,0038
784	0,002
785	0,0039
786	58% @ 0,0030 µM
787	0,0054
788	54% @ 0,0010 µM

789	42% @ 0,0010 µM
790	0,012
791	0,062
792	0,017
793	0,5
794	0,18
796	0,031
797	0,098
798	0,0061
799	33% @ 0,0010 µM
800	0,0027
801	0,0054
802	0,002
803	0,0017
804	0,002
805	0,0018
806	0,0033
808	71% @ 0,0030 µM
809	37% @ 0,0010 µM
810	64% @ 0,0030 µM
811	68% @ 0,0030 µM
812	60% @

	0,0030 µM
813	0,013
814	0,01
815	71% @ 0,0030 µM
816	0,0043
817	52% @ 0,0030 µM
818	0,0035
819	0,0019
820	0,0024
821	0,37
822	0,0032
823	0,0019
824	0,0026
825	0,0026
826	0,0035
827	60% @ 0,0030 µM
828	0,0017
829	0,083
830	0,0086
831	0,0077
832	0,024
833	0,027
834	0,0073
835	0,0074

836	0,0097
837	64% @ 0,0030 μM
838	0,0028
839	0,014
840	0,0099
841	0,0043
842	0,064
843	49% @ 0,0030 μM
844	0,0026
846	0,0088
847	0,0046
848	0,0069
849	0,0091
850	43% @ 0,0010 μM
851	40% @ 0,0010 μM
852	57% @ 0,0030 μM
853	39% @ 0,0010 μM
854	0,052
855	0,0065
856	0,0028
857	47% @ 0,0010 μM

858	71% @ 0,0030 μM
859	35% @ 0,0010 μM
864	0,0031
865	0,0024
866	54% @ 0,030 μM
867	0,0069
868	0,0055
869	0,0025
870	54% @ 0,0030 μM
871	0,0095
872	0,0016
873	64% @ 0,0030 μM
874	0,26
875	0,0045
876	0,0067
877	0,004
878	0,0023
879	36% @ 0,010 μM
880	0,0033
881	56% @ 0,0030 μM
882	0,0038

883	55% @ 0,0030 μM
884	0,019
885	0,054
886	0,01
887	0,0018
888	63% @ 0,0030 μM
889	0,011
890	0,0023
891	0,0018
892	67% @ 0,0030 μM
893	0,21
894	0,002
895	0,005
896	42% @ 0,0010 μM
897	47% @ 0,0010 μM
898	55% @ 0,0030 μM
899	0,07
900	0,0036
901	0,012
902	0,0033
903	56% @ 0,0030 μM

904	0,024
905	0,1
906	0,047
907	0,002
908	0,0039
909	0,0018
910	0,0024
911	42% @ 0,0030 μM
912	0,0058
913	0,0028
914	0,0033
915	0,0041
916	0,068
917	0,31
918	0,0023
919	0,0021
920	64% @ 0,0030 μM
921	0,0027
922	57% @ 0,0030 μM
924	0,0035
925	43% @ 0,0010 μM
926	42% @ 0,0030 μM
927	0,0037
928	40% @ 0,0030 μM
929	0,0018
930	35% @ 0,0010 μM
931	0,0025
932	0,009
933	0,054
934	0,0011
935	47% @ 0,0030 μM
936	0,0017
937	0,15
938	0,3
939	40% @ 3,0 μM
940	0,0073
941	0,0041
942	0,0021
943	0,0025
944	0,0057
945	0,0021
946	0,011
947	0,0013
948	0,057
949	0,0034
950	0,0055
951	65% @ 0,0030 μM
952	0,0017
953	0,0015
954	0,0044
955	0,03
956	0,0061
957	38% @ 0,0010 μM
958	0,0052
959	44% @ 0,0010 μM
960	0,0052
961	0,0039
962	0,0016
963	0,004
964	0,0021
965	0,0024
966	0,0047
967	0,57
968	0,003
969	0,071
970	0,0031
971	0,004
972	0,0029
973	40% @ 0,0010 μM

974	0,0029
975	0,0051
976	0,0021
977	0,0023
978	62% @ 0,30 μM
979	52% @ 0,0030 μM
980	0,0051
981	0,0073
982	0,0034
983	0,0074
984	0,0026
985	0,0035
986	0,0056
987	0,0041
988	0,0014
989	48% @ 0,0010 μM
990	0,003
991	0,19
992	0,0031
993	0,43
994	0,12
995	66% @ 0,0030 μM
996	0,0015

997	0,0014
998	0,027
999	0,0023
1000	70% @ 0,0050 μM
1001	0,0026
1002	0,0035
1003	0,0028
1004	0,0037
1005	0,0019
1006	54% @ 1,0 μM
1007	0,0021
1008	0,0028
1009	0,07
1010	0,0055
1011	0,0028
1012	0,038
1013	0,2
1014	0,0071
1015	42% @ 0,0010 μM
1016	0,0021
1017	38% @ 0,0010 μM
1018	0,0056
1019	43% @ 0,0010 μM

1020	0,0044
1021	60% @ 0,0030 μM
1022	0,0027
1023	35% @ 0,0010 μM
1024	0,0028
1025	0,0026
1026	0,0037
1027	0,0047
1028	0,014
1029	0,0035
1030	0,0034
1031	0,0023
1032	0,07
1033	0,003
1034	35% @ 0,0010 μM
1035	0,0039
1036	0,0035
1038	0,0027
1039	0,0026
1040	69% @ 0,0030 μM
1041	38% @ 0,0010 μM
1042	52% @ 0,0030 μM

1043	65% @ 0,0030 µM
1044	41% @ 0,0010 µM
1045	0,0017
1046	0,0037
1047	44% @ 0,0010 µM
1048	0,0015
1049	50% @ 0,0030 µM
1050	42% @ 0,0010 µM
1051	0,0026
1052	0,0044
1053	0,0083
1054	0,0018
1055	0,041
1056	54% @ 0,0010 µM
1057	0,0022
1058	0,0017
1059	0,11
1060	51% @ 0,0030 µM
1061	68% @ 0,0030 µM
1062	0,0022
1063	0,0016
1064	0,0024
1065	63% @ 0,0030 µM
1066	0,0031
1067	38% @ 0,0010 µM
1068	0,0037
1069	0,004
1070	51% @ 0,0030 µM
1071	65% @ 0,0030 µM
1072	0,0012
1073	0,0021
1074	0,01
1075	0,0027
1076	0,0028
1077	0,004
1078	0,003
1079	48% @ 0,0010 µM
1080	45% @ 0,0010 µM
1081	0,0054
1082	0,017
1083	0,0023
1084	0,012
1085	0,003
1086	0,0023
1087	56% @ 0,010 µM
1088	0,0094
1089	0,0029
1090	0,0044
1091	0,059
1092	32% @ 0,0010 µM
1093	45% @ 0,0010 µM
1094	38% @ 0,0010 µM
1095	0,0016
1096	65% @ 0,0030 µM
1097	0,0026
1098	71% @ 0,0030 µM
1099	36% @ 0,0010 µM
1100	70% @ 0,010 µM
1101	35% @ 0,0010 µM
1102	61% @ 0,0030 µM
1103	67% @ 0,0030 µM

1104	37% @ 0,0030 µM
1105	0,0016
1106	0,0022
1107	0,0043
1108	0,0032
1109	0,0031
1110	46% @ 0,0010 µM
1111	51% @ 0,0030 µM
1112	0,0015
1113	0,0075
1114	0,0015

1115	0,0016
1116	59% @ 0,0030 µM
1117	0,0028
1118	0,0029
1119	41% @ 0,0010 µM
1120	0,003
1121	45% @ 0,0030 µM
1122	0,0024
1123	0,0033
1124	0,0025
1125	50% @

	0,0010 µM
1126	0,0028
1127	60% @ 0,0030 µM
1128	43% @ 0,0030 µM
1129	0,0024
1130	51% @ 0,0010 µM
1131	0,0059
1132	0,0060
1133	0,071
1134	47% @ 0,0030 µM

Quy trình thao tác kết hợp chuẩn đối với sự tăng sinh tế bào

Hiệu quả của hợp chất có công thức (0) (Hợp chất I) kết hợp với tác nhân chống ung thư (Hợp chất II) có thể được đánh giá bằng kỹ thuật sau. Các dòng tế bào ung thư ở người (ví dụ như A375) được gieo trên các đĩa nuôi cấy mô 96 giếng tại nồng độ 2 $x10^3$ – 4 $x10^3$ tế bào/giếng. Cho phép thu hồi các tế bào trong khoảng 16-24 giờ trước khi bổ sung (các)hợp chất hoặc mẫu đối chứng DMSO (DMSO 0,1-0,5%). Ủ các tế bào cùng với hợp chất trong dimetyl sulfoxit (DMSO) 0,1% - 0,5% (thể tích/thể tích) trong khoảng 72-96 giờ, trước khi bổ sung 20 µl thuốc thử Alamar blue. Sau khi ủ thêm 6 giờ tại 37°C, đọc đĩa trên máy đọc đĩa Spectramax Gemini (Molecular Devices; bước sóng kích thích 535 nm, bước sóng phát xạ 590 nm). Các trị số GI_{50} được tính toán bằng cách sử dụng phương trình đáp ứng liều sigma (Phần mềm Prism GraphPad, La Jolla, CA, Mỹ). Xác định trị số GI_{50} đối với Hợp chất II với sự có mặt các liều khác nhau của Hợp chất I. Tính hiệp đồng được xác định khi giá trị GI_{50} dịch chuyển xuống dưới với sự có mặt của các liều dưới mức hiệu quả của Hợp chất I. Tính cộng tính được xác định khi sự đáp ứng với Hợp chất II và Hợp chất I cùng nhau tạo thành hiệu quả tương đương với tổng hiệu quả

của hai hợp chất riêng lẻ. Các hiệu quả đối kháng được định nghĩa là hiệu quả làm cho giá trị GI_{50} dịch chuyển lên trên, tức là hiệu quả mà trong đó sự đáp ứng với hai hợp chất là nhỏ hơn so với tổng hiệu quả của hai hợp chất này.

Các dạng chế phẩm dược phẩm

(I) Dạng chế phẩm viên nén

Chế phẩm dạng viên nén chứa hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó như được xác định ở đây được bào chế bằng cách trộn một lượng vừa đủ của hợp chất (ví dụ 50-250 mg) với chất pha loãng, chất làm phân rã, tác nhân nén và/hoặc chất chảy trượt thích hợp. Một viên nén có thể đạt được chứa 50 mg hợp chất cùng với 197 mg lactoza (BP) là chất pha loãng, và 3mg magiê stearat là chất bôi trơn và ép để tạo thành một viên nén theo cách đã biết. Viên nén đã được ép này có thể tùy ý được bao phim.

(ii) Dạng chế phẩm viên nang

Dạng chế phẩm viên nang được bào chế bằng cách trộn 100-250 mg (ví dụ 100 mg) hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó như được xác định ở đây với một lượng tương đương của lactoza (ví dụ 100 mg) và làm đầy hỗn hợp thu trong các viên nang gelatin cứng cản quang theo tiêu chuẩn. Chất làm phân rã và/hoặc chất chảy trượt thích hợp có thể được đưa vào với các lượng vừa đủ theo yêu cầu.

(iii) Dạng chế phẩm tiêm I

Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm có thể được bào chế bằng cách hoà tan hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó như được xác định ở đây (ví dụ ở dạng muối) trong nước chứa propylen glycol 10% để tạo ra nồng độ của hợp chất hoạt tính là 1,5% theo khối lượng. Sau đó, dụng dịch này được khử trùng bằng cách lọc, đổ đầy trong ống tiêm ampun và đóng kín lại. Tùy ý, dung dịch này có thể được làm đẳng trương trước khi khử trùng.

(iv) Dạng chế phẩm tiêm II

Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa để tiêm được bào chế bằng cách hoà tan trong nước hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó như được xác định ở đây (ví dụ ở dạng muối) (2 mg/ml) và manitol (50 mg/ml), lọc vô trùng dung dịch này và đổ đầy trong các lọ nhỏ cỡ 1 ml đóng kín hoặc các ống tiêm ampun hoặc bơm tiêm đóng sẵn thuốc.

(v) Dạng chế phẩm tiêm III

Dạng chế phẩm để truyền tĩnh mạch bằng cách tiêm hoặc truyền có thể được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó (ví dụ ở dạng muối) trong nước ở mức 20 mg/ml và sau đó tùy ý được điều chỉnh độ đẳng trương. Sau đó, lọ được đóng kín và khử trùng bằng nồi hấp. Theo cách khác dạng chế phẩm này có thể được đổ đầy trong ống tiêm ampun hoặc lọ nhỏ hoặc bơm tiêm đóng sẵn thuốc, được khử trùng bằng cách lọc và đóng kín.

(vi) Dạng chế phẩm tiêm IV

Dạng chế phẩm để truyền tĩnh mạch bằng cách tiêm hoặc truyền có thể được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó (ví dụ ở dạng muối) trong nước chứa chất đệm (ví dụ axetat 0,2 M độ pH 4,6) ở mức 20mg/ml. Sau đó, lọ được đóng kín và khử trùng bằng nồi hấp. Theo cách khác, bơm tiêm đóng sẵn thuốc sau đó được đóng kín và được khử trùng bằng nồi hấp hoặc được khử trùng bằng cách lọc và đóng kín.

(vii) Dạng chế phẩm tiêm dưới da hoặc trong cơ

Chế phẩm để dùng dưới da (hoặc trong cơ) được bào chế bằng cách trộn hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó như được xác định ở đây cùng với dầu ngô loại dùng cho dược phẩm để tạo ra nồng độ 5-50 mg/ml (ví dụ 5 mg/ml). Chế phẩm này được khử trùng và đổ đầy trong một vật chứa thích hợp.

(viii) Dạng chế phẩm đông khô

Các phần phân ước của hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó đã được bào chế được đặt trong các lọ nhỏ cỡ 50 ml và được làm đông khô. Trong quá trình làm đông khô, các chế phẩm được làm đông lạnh bằng cách sử dụng quy trình làm khô lạnh một bước tại (-45°C) Nhiệt độ được nâng lên -10°C để gắn mồi, sau đó được giảm tới nhiệt độ đông lạnh tại -45°C, tiếp đó là bước làm khô sơ cấp tại +25°C trong khoảng 3400 phút, sau đó là bước làm khô thứ cấp với các bước tăng thêm nếu nhiệt độ đến 50°C. Áp suất trong quá trình làm khô sơ cấp và thứ cấp được đặt tại 80 militorr.

(ix) Dạng chế phẩm đông khô II

Các phần phân ước của hợp chất có công thức (0), (1) và công thức con của nó hoặc muối của nó đã được bào chế được đặt trong các lọ nhỏ cỡ 50 ml và được làm đông

khô. Trong quá trình làm đông khô, các chế phẩm được làm đông lạnh bằng cách sử dụng quy trình làm khô lạnh một bước tại (-45°C) Nhiệt độ được nâng lên -10 °C để gắn mồi, sau đó được giảm tới nhiệt độ đông lạnh tại -45°C, tiếp đó là bước làm khô sơ cấp tại +25°C trong khoảng 3400 phút, sau đó là bước làm khô thứ cấp với các bước tăng thêm nếu nhiệt độ đến 50°C. Áp suất trong quá trình làm khô sơ cấp và thứ cấp được đặt tại 80 militorr.

(x) Dạng chế phẩm đông khô để dùng qua đường tĩnh mạch III

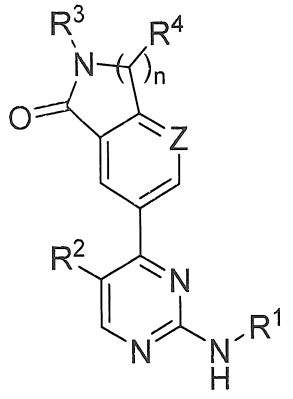
Dung dịch đệm chứa nước được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (0), 1) và công thức con của nó trong chất đệm. Dung dịch đệm được đổ đầy, bằng cách lọc để loại bỏ hạt vật chất, vào trong một vật chứa (như lọ thủy tinh Loại 1) mà sau đó được đóng kín một phần (ví dụ như bằng nút Fluorotec). Nếu hợp chất và dạng chế phẩm là đủ ổn định, dạng chế phẩm này được khử trùng bằng cách hấp ở 121°C trong một khoảng thời gian thích hợp. Nếu dạng chế phẩm này không ổn định để hấp khử trùng, nó có thể được khử trùng bằng cách sử dụng một bộ lọc phù hợp và được đổ đầy trong các điều kiện vô trùng trong các lọ vô trùng. Dung dịch được làm đông khô sử dụng một chu trình phù hợp. Sau khi hoàn thành chu trình làm đông khô, các lọ được làm đầy trở lại với nitơ đến mức áp suất khí quyển, đóng nút và gia cố (ví dụ bằng nhôm uốn). Để dùng qua đường tĩnh mạch, chất rắn được làm khô lạnh có thể được hoàn nguyên bằng chất pha loãng dược dụng, như nước muối 0,9% hoặc dextroza 5%. Dung dịch này có thể được định lượng dưới dạng là, hoặc có thể được pha loãng thêm vào một túi truyền (chứa chất pha loãng dược dụng, như nước muối 0,9% hoặc dextroza 5%), trước khi dùng.

(xii) Bột trong chai

Chế phẩm dùng đường uống được bào chế bằng cách đổ đầy vào chai hoặc lọ với hợp chất của công thức (0), (1) và công thức con của nó. Sau đó chế phẩm này được hoàn nguyên bằng chất pha loãng thích hợp ví dụ như nước, nước trái cây, hoặc chất dẫn có sẵn trên thị trường như OraSweet hoặc Syrspend. Dung dịch được hoàn nguyên có thể được đưa vào các cốc định lượng hoặc các ống tiêm qua miệng để sử dụng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (2):



(2)

hoặc muối dược dụng, hoặc chất hỗ biến của nó; trong đó:

n là 1 hoặc 2;

Z được chọn từ C-R^z và N;

R^z được chọn từ hydro; halogen; metoxy; và C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy hoặc metoxy;

R^1 được chọn từ:

- -$(Alk^1)_t$-Cyc^1; trong đó t bằng 0 hoặc 1; và Alk^1 là nhóm alkylen C_{1-4} mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm hydroxy; và
- các nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-6} mà không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^5 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; và xyano; và trong đó 1 hoặc 2 nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon có thể được thay thế bằng O hoặc N;

Cyc^1 là nhóm vòng được chọn từ (a) các nhóm dị vòng và vòng cacbon một vòng hoặc hai vòng không thơm có từ 3 đến 9 cạnh chứa 0, 1, 2, hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S, S(O) và $S(O)_2$; (b) các nhóm heteroaryl một vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại trong đó một nguyên tử là N và các nguyên tử khác, khi có mặt, được chọn từ O, N và S; và (c) các nhóm vòng cacbon một vòng có từ 3 đến 7 cạnh; trong đó mỗi nhóm vòng (a), (b) và (c) không được thế hoặc được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế R^6 được chọn từ hydroxy; oxo; flo; amino; $NH(Hyd^1)$; $N(Hyd^1)_2$; O-Hyd^1; -C(=O)-Hyd^1; -C(=O)-O-Hyd^1

và Hyd^1; trong đó Hyd^1 là nhóm hydrocacbon không thơm C_{1-4} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, hydroxyl và metoxy;

R^2 được chọn từ hydro; halogen; và các nhóm hydrocacbon C_{1-3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

R^3 là hydro hoặc nhóm L^1-R^7;

R^4 được chọn từ hydro; metoxy; và C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng hydroxy, amino, mono- hoặc di-C_{1-2} alkylamino, nhóm amino vòng hoặc metoxy; trong đó nhóm amino vòng là nhóm dị vòng no có từ 4-7 cạnh chứa thành phần trên vòng là nitơ và tùy ý thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại thứ hai được chọn từ O, N và S, trong đó nhóm amino vòng được liên kết thông qua thành phần trên vòng là nitơ của nó với C_{1-3} alkyl, và trong đó nhóm amino vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm metyl; với điều kiện là không nhiều hơn một nhóm R^4 có thể là nhóm khác với hydro hoặc metyl;

L^1 được chọn từ liên kết; Alk^2, Alk^2–O và Alk^2-C(=O) trong đó Alk^2 là nhóm alkylen C_{1-4} mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy, metoxy, amino, metylamino, dimetylamino và flo;

R^7 được chọn từ:

- hydro;
- CO_2H;
- NR^8R^9;
- nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon và dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các

nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11};

R^8 được chọn từ hydro và nhóm hydrocacbon C_{1-4}, nhóm hydrocacbon C_{1-4} này tùy ý được thế bằng 1-2 phần tử thế được chọn từ hydroxy, amino, mono- C_{1-4} alkylamino, di-C_{1-4} alkylamino, và các vòng dị vòng no có từ 4-7 cạnh chứa 1-2 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O và N, trong đó mono- C_{1-4} alkylamino, di-C_{1-4} alkylamino, và các vòng dị vòng no có từ 4-7 cạnh mỗi vòng tùy ý được thế bằng 1-2 nhóm thế hydroxy hoặc C_{1-3} alkyl;

R^9 được chọn từ:

- hydro;
- nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; và
- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon và dị vòng có từ 3 đến 12 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2 hoặc 3 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S, nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10}; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11};

hoặc NR^8R^9 tạo thành nhóm dị vòng có từ 4 đến 12 thành phần trên vòng trong đó, ngoài nguyên tử nitơ của NR^8R^9, nhóm dị vòng tùy ý chứa 1 hoặc 2 thành phần trên vòng nữa là nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S và các dạng oxy hóa của S; và trong đó nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{10};

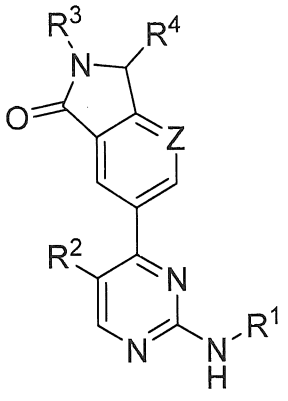
R^{10} được chọn từ:

- halogen; hydroxy; oxo; xyano;
- OR^{12} trong đó R^{12} là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-6} xycloalkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng halogen;

- nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ hydroxy; oxo; halogen; xyano; carboxy; amino; mono- hoặc di-C_{1-4} alkylamino; và các nhóm vòng cacbon và dị vòng có từ 3 đến 7 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13} được chọn từ hydroxy; halogen; xyano; amino; -NH(Hyd^1); -N(Hyd^1)$_2$; và –$(O)_v$-Hyd^1 trong đó v là 0 hoặc 1; trong đó một hoặc hai nhưng không phải tất cả các nguyên tử cacbon của nhóm hydrocacbon không vòng C_{1-8} tùy ý có thể được thay thế bằng O, S, SO, SO_2 hoặc NR^{11}; và
- các nhóm vòng cacbon và dị vòng có từ 3 đến 7 thành phần trên vòng, trong đó 0, 1, 2, 3 hoặc 4 thành phần trên vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó các nhóm vòng cacbon và dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R^{13}; và

R^{11} được chọn từ hydro và nhóm hydrocacbon C_{1-4}.

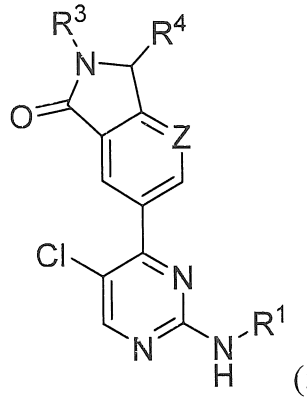
2. Hợp chất theo điểm 1 có công thức tổng quát (3):



(3)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó; trong đó R^1, R^2, R^3, R^4 và Z là như được định nghĩa trong điểm 1.

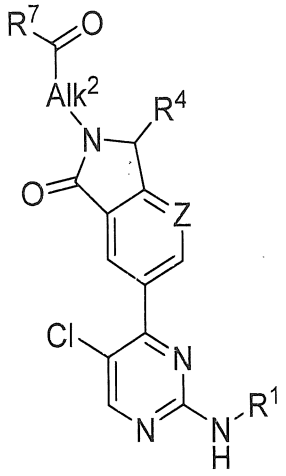
3. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (5):



(5)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó; trong đó R^1, R^3, R^4 và Z là như được định nghĩa trong điểm 1.

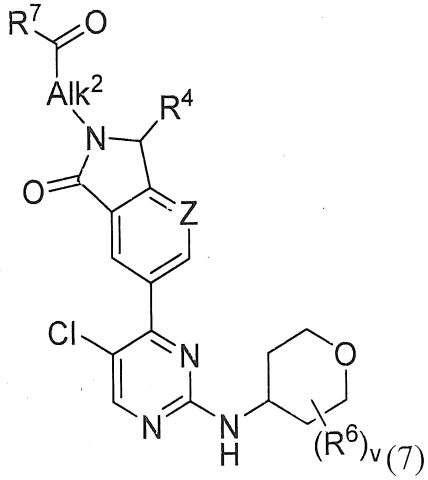
4. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (6):



(6)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^1, R^4, R^7, Alk^2 và Z là như được định nghĩa trong điểm 1.

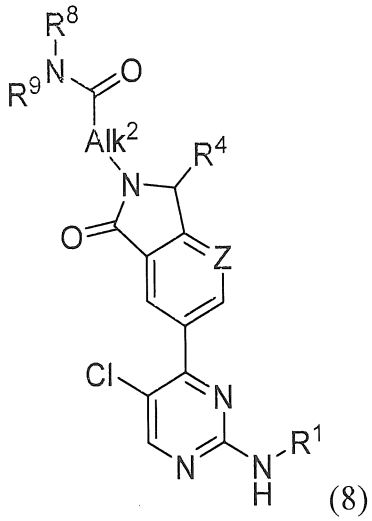
5. Hợp chất theo điểm 1 có công thức tổng quát (7):



(7)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^4, R^6, R^7, Alk^2 và Z là như được định nghĩa trong điểm 1 và v là 0, 1, 2 hoặc 3.

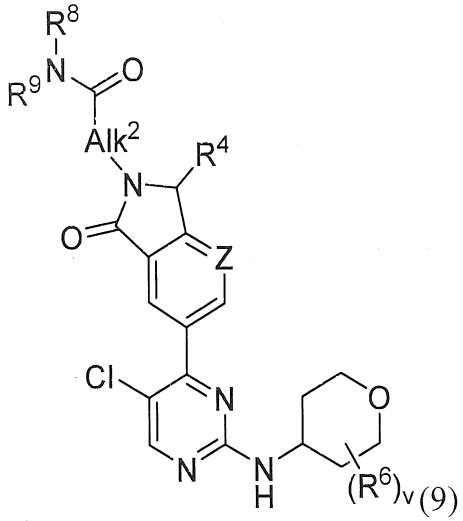
6. Hợp chất theo điểm 1 có công thức tổng quát (8):



(8)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^1 R^4, R^8, R^9, Alk^2 và Z là như được định nghĩa trong điểm 1.

7. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (9):



(9)

hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó, trong đó R^4, R^6, R^8, R^9, Alk^2, Z là như được định nghĩa trong điểm 1 và v là 0, 1, 2 hoặc 3.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó

R^4 là hydro;

v là 0;

R^8 là hydro;

R^9 là nhóm hydrocacbon no không vòng C_{1-3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, hai) phần tử thế được chọn từ hydroxy và nhóm phenyl, nhóm phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ một hoặc hai) phần tử thế R^{10};

R^{10} được chọn từ flo, metyl, metoxy và dimetylamino;

Alk^2 được chọn từ CH_2 và $CH(CH_3)$; và

Z là CH.

9. Hợp chất được chọn từ:

axit 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetic

N-tert-butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-metylxyclobutyl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-metylxyclohexyl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2-metylpyrolidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(3-phenylpyrolidin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(3-metyloxetan-3-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(4,4-difloxyclohexyl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1,1,1-triflo-2-metylpropan-2-yl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridin-7-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(7-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)-N-metylaxetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-metylxyclo propyl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-metylxyclopentyl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-oxo-2-{1H,2H,3H,4H-pyrolo[1,2-a]pyrazin-2-yl}etyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2,5-dimetylmorpholin-4-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl-N-(2-metylbutan-2-yl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-oxo-2-[(2S)-2-(triflometyl) piperidin-1-yl]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(4-metyloxan-4-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-xyclopropylpropan-2-yl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-oxo-2-[3-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-yl]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(2-{2-azabixyclo [2.2.1]heptan-2-yl}-2-oxoetyl)-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2,2-dimetylpiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-metylpentan-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(3-metylpentan-3-yl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(octahydro-1H-isoindol-2-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-{octahydro xyclopenta[b]pyrol-1-yl}-2-oxoetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl-N-(oxan-4-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R,2R)-2-metylxyclopropyl]axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-{octahydro xyclopenta[c]pyrol-2-yl}-2-oxoetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(2-{2-azabixyclo [2.2.2]octan-2-yl}-2-oxoetyl)-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl-N-(2,2,2-trifloetyl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2,6-dimetyloxan-4-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-metyloxan-4-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(3,3-diflo-1-metyl xyclobutyl)axetamit

2-(2-{8-azabixyclo [3.2.1]octan-8-yl}-2-oxoetyl)-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl-N-(2-phenyl etyl)axetamit

2-[2-(azepan-1-yl)-2-oxoetyl]-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(4-clo-2-metoxy phenyl)metyl] axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(5-clo-2-metoxy phenyl)metyl] axetamit

2-{2-[(4aR,8aR)-decahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-xyclohexylpropan-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(3-flophenyl)propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1,2,3,4-tetrahydro naphtalen-1-yl] axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1,2,3,4-tetrahydro naphtalen-1-yl] axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(5-flo-2-metoxy phenyl)metyl] axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(4-clophenyl)propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(4-flo-2-metoxy phenyl)metyl] axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(3S)-3-(hydroxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(4-flophenyl)propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl-N-(1-metylxyclopentyl) axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl-N-(1-metyl xyclobutyl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(3-clophenyl) propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-xyclopentyl-N-metylaxetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydro quinolin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2-metoxyphenyl)metyl]axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(1,1-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-oxo-2-[4-(1,3-thiazol-2-yl)piperidin-1-yl]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(3-phenylazetidin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl-N-(2-phenylpropan-2-yl) axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-oxo-2-[(3S)-3-phenylpiperidin-1-yl]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-oxo-2-[(3R)-3-phenylpiperidin-1-yl]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(4-phenylpiperazin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(4-phenylpiperidin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

N-tert-butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-etylaxetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2,2-dimetyloxan-4-yl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-4-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

N-benzyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-metyl-1-phenyl propan-2-yl) axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-phenyl etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-phenyletyl] axetamit

N-benzyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-hydroxyetyl) axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-phenylxyclobutyl) axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(3-phenyloxetan-3-yl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[1-(hydroxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(hydroxymetyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[1-(hydroxyl metyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-oxo-2-{5H,6H,7H,8H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}etyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-oxo-2-[8-(triflo metyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

N-[2-(tert-butylamino)etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

N-tert-butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-hydroxyetyl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-xyclopropylpropan-2-yl)-N-metylaxetamit

N-tert-butyl-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-metylaxetamit

N-tert-butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit

N-tert-butyl-N-metyl-2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino]-5-(triflometyl)pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

N-tert-butyl-2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(hydroxymetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit

2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(hydroxymetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit

2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(hydroxymetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-xyclopentylaxetamit

N-tert-butyl-2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(3-metyloxetan-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-metoxyetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(oxolan-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-[(5-tert-butyl-1,2-oxazol-3-yl)metyl]-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(oxolan-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-hydroxypropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-[2-(tert-butoxy)etyl]-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(xyclopentyloxy)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(pyrolidin-2-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

N-tert-butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N,2-dimetylpropanamit

(2R)-N-tert-butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylpropanamit

N-tert-butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-metylpropanamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(1-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(1-tert-butyl-2-oxopyrolidin-3-yl)-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(5-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

7-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-on

2-(xyclopropyl metyl)-6-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

N-benzyl-N-metyl-2-(6-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

N-metyl-2-(6-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-phenyletyl) axetamit

6-{5-clo-2-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

N-benzyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit

7-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1,2,3,4-tetra hydroisoquinolin-1-on

tert-butyl 2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat

tert-butyl 2-(6-{5-flo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat

6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-metyl-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

tert-Butyl 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat

3-(6-{5-Clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanoic acid

6-{5-Clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[3-oxo-3-(pyrolidin-1-yl)propyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

tert-Butyl 2-(7-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)axetat

N-tert-Butyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2-metylpiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-xyclohexyl-N-metylaxetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(piperidin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(2-{4-azaspiro[2.5] octan-4-yl}-2-oxoetyl)-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(pyrolidin-1-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-xyclopropyl-N-metylaxetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-xyclohexyl axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2-etylpiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-metylbutan-2-yl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2-[2-(3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-xyclopentyl axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(oxan-4-yl) axetamit

6-{2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

N-tert-butyl-N-metyl-2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

N-tert-butyl-2-(6-{5-flo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl axetamit

6-{5-flo-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

tert-butyl 4-[(5-clo-4-{3-oxo-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}pyrimidin-2-yl)amino]piperidine-1-carboxylat

6-{5-clo-2-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(1,3-dihydroxypropan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(2-metoxyetyl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{2-[(1-axetylpiperidin-4-yl)amino]-5-clopyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxolan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-[2-(tert-butylamino)-5-clopyrimidin-4-yl]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-(5-clo-2-{[trans-4-hydroxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-[5-clo-2-(xyclohexylamino)pyrimidin-4-yl]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-(5-clo-2-{[trans-3-hydroxyxyclobutyl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-(5-clo-2-{[cis-3-hydroxyxyclobutyl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{2-[(1-axetylazetidin-3-yl)amino]-5-clopyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(2,2-dimetyloxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(2-metyloxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(3-metyloxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-[5-clo-2-({8-oxabixyclo[3.2.1]octan-3-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-[5-clo-2-({2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-metyl-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

N-tert-butyl-N-metyl-2-(6-{5-metyl-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

6-{5-xyclopropyl-2-[(oxan-4-yl)amino] pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-etyl-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(piperidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-Clo-2-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

tert-Butyl 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-2-[2-(3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-[5-clo-2-(phenylamino)pyrimidin-4-yl]-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(2-metylpyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{2-[(oxan-4-yl)amino]-5-(ethenyl)pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{2-[(oxan-4-yl)amino]-5-(prop-1-en-2-yl)pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{2-[(oxan-4-yl)amino]-5-(propan-2-yl)pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(1-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-phenylxyclopropyl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[2-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-metyl-1-phenoxypropan-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-phenyletyl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-xyclohexyletyl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-xyclohexyletyl)-N-metylaxetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(dimetylamino)etyl]-N-(2-phenyletyl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-hydroxyetyl)-N-(2-phenyletyl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[4-(hydroxymetyl)-1,3-thiazol-2-yl]metyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(pyridin-3-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(pyridin-4-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-hydroxy-3-(3-metoxyphenyl)propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3-flopyridin-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-flopyridin-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1,3-thiazol-4-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(pyridin-3-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(pyridin-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(2-metyl-1,3-thiazol-4-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-metyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-4-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1,3-thiazol-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(6-metylpyridin-3-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3,5-dimetylphenyl)propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(4,5-dimetyl-1,3-thiazol-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(pyridin-4-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(pyrazin-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2-etyl-1,3-thiazol-4-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(hydroxymetyl)xyclopentyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(4-clopyridin-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(diflometyl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-xyanopyridin-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-metylpyridin-4-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3-(3-metoxyphenyl)propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(1,3-thiazol-4-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-2-hydroxy-1-(1,3-thiazol-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1,3-thiazol-2-yl)propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(triflometyl)-1,3-thiazol-2-yl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(pyrimidin-5-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{5H,6H,7H-xyclopenta[b]pyridin-5-yl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3-metylpyridin-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-{imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-6-yl}etyl)axetamit

trans-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-hydroxyxyclohexyl)axetamit

cis-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-hydroxyxyclohexyl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(3S)-3-hydroxypiperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,4-dimetyl-1,3-thiazol-5-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R,2S)-2-hydroxy-1-(thiophen-2-yl)propyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(pyridin-2-yl)propyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(thiophen-3-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)propyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-2-hydroxy-1-(thiophen-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)propyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(3R)-3-hydroxypyrolidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-hydroxyxyclopentyl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,5-dimetyl-1,3-thiazol-4-yl)etyl]axetamit

N-[(1R)-1-(3-tert-butylphenyl)etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[2-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(2S)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(2R)-2-(hydroxymetyl)pyrolidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxyxyclopentyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl]axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(3R)-3-hydroxypiperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetylpiperidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(4-xyclopropylpiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-3,3-dimetylbutan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-1-xyclopropyl-2-hydroxypropyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(diflometyl)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(5-metylthiophen-3-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(6-xyanopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(4-etyl-1,3-thiazol-2-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(hydroxymetyl)xyclohexyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-flo-6-metylpyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(6-etoxypyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(6-etylpyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]axetamit TFA

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2R)-1,1,1-triflo-3-hydroxypropan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-{imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}etyl)axetamit

tert-Butyl 3-{1-[2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamido]etyl}piperidine-1-carboxylat

tert-Butyl (S)-3-{(R)-1-[2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamido]etyl}piperidine-1-carboxylat

tert-Butyl (R)-3-{(R)-1-[2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamido]etyl}piperidine-1-carboxylat

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(piperidin-3-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(R)-1-((S)-piperidin-3-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(R)-1-((R)-piperidin-3-yl)etyl]axetamit

N-[1-(1-axetylpiperidin-3-yl)etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

N-[(R)-1-((S)-1-axetylpiperidin-3-yl)etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

N-[(R)-1-((R)-1-axetylpiperidin-3-yl)etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

6-{5-Clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(1-hydroxy-2-phenylpropan-2-yl)amino]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-Clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]axetamit

Metyl 2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetat

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(oxan-3-yl)metyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(oxan-4-yl)metyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[(1S,2S)-2-hydroxyxyclohexyl]metyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[(1S,2R)-2-hydroxyxyclohexyl]metyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(xyclohexylmetyl)axetamit

N-[(1-axetylpiperidin-3-yl)metyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-xyclohexyletyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1-hydroxyxyclohexyl)metyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[1-(hydroxymetyl)xyclohexyl]metyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1-metyl-2-oxopiperidin-3-yl)metyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2,2,2-triflo-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(S)-(1-hydroxyxyclopropyl)(phenyl)metyl]axetamit

N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]-2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxolan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[(oxolan-3-yl)metyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[(oxolan-2-yl)metyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{2-[(1-axetylazetidin-3-yl)amino]-5-clopyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[(1S,2S)-2-hydroxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{2-[(1-axetylpiperidin-4-yl)amino]-5-clopyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-hydroxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-2-{2-[(3S)-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-2-{2-[(3R)-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-(5-clo-2-{[2-(propan-2-yl)oxan-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-bromo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-bromo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-bromo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-bromo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)propyl]-3-hydroxypropanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-3-hydroxypropanamit

(2R)-N-[(1R)-1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxypropanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]butanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-[3-(triflometyl)phenyl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-etoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-(diflometyl)phenyl]etyl]-3-hydroxypropanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-(diflometoxy)phenyl]etyl]-3-hydroxypropanamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(3-metoxyphenyl)metyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[2-(3-metoxyphenyl)propan-2-yl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-flo-5-metylphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-flo-3-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-flo-5-metylphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(5-metoxy-2-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[5-(diflometyl)-2-flophenyl]etyl]-3-hydroxypropanamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1-hydroxyxyclopropyl)(phenyl)metyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-hydroxy-N-[2-(3-metoxyphenyl)propan-2-yl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(1,3-dihydroxypropan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[(3R,4S)-3-hydroxyoxan-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-hydroxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(2-hydroxy-2-metylpropyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(2-hydroxypropyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(2-axetamidoetyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(2-xyanoetyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(xyanometyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[3-hydroxy-2-(hydroxymetyl)propyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(2-hydroxyetyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[trans-3-hydroxyxyclobutyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)oxetan-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{2-[(1-axetylpiperidin-4-yl)amino]-5-clopyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-{6-[5-clo-2-({2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl}amino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[(1S,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[(3R)-oxan-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-metoxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[(2S,3R)-3-hydroxybutan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[(3S)-oxan-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxybutan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[1-(hydroxymetyl)xyclobutyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-{6-[5-clo-2-(etylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

(2R)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]-2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

(2R)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]-2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(7-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-oxo-2-{6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl}etyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-oxo-2-[6-(pyrimidin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(4-clophenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(4-metyl-4-phenylpiperidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(4-xyanophenyl)-propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-2-hydroxy-1-phenyletyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-phenyletyl]axetamit

(trans) 2-{2-[(4aS,8aR)-decahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[2-(metoxymetyl)phenyl]metyl}axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(3R)-3-(hydroxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-[2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetyl]-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-carbonitril

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-phenylbutan-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[2-(hydroxymetyl)phenyl]metyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[2-(2-hydroxyetoxy)phenyl]metyl}axetamit

3-[2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-carbonitril

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-3-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-hydroxy-1-phenylpropyl)-axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(4-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-3-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3-flophenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{2-hydroxy-1-[4-(propan-2-yloxy)phenyl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-xyclohexyl-2-hydroxyetyl]-axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-2-(2-metylphenyl)etyl]-axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(2-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(4-flophenyl)-2-hydroxyetyl]-axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-2-metyl-1-phenylpropyl]-axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-3-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]-axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-6-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[3,3-diflo-1-(hydroxymetyl)xyclobutyl]axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(3-metyl-3-phenylazetidin-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R,2S)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(3S)-3-(2-hydroxyetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(3S)-7-flo-3-(hydroxymetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

N-(2-benzyl-1-hydroxypropan-2-yl)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-clophenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(4-xyclopropylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin-6-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-hydroxy-2-phenylbutan-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-hydroxy-1-{imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl}etyl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1,3-dihydro-2-benzofuran-4-yl)-2-hydroxyetyl]-axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[3-(triflometyl)phenyl]etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-etylphenyl)-2-hydroxyetyl]-axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-xyclopropylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-(diflometoxy)phenyl]-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(4-flo-3-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]-axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-(diflometyl)phenyl]-2-hydroxyetyl]-axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-1-(3-etylphenyl)-2-hydroxypropyl]-axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(hydroxymetyl)-6-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(hydroxymetyl)-6-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(hydroxymetyl)-6-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1,3-dihydroxy-2-phenylpropan-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[3-(oxolan-2-yl)phenyl]etyl]axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-[2-(7-clo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)-2-oxoetyl]-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit

N-(2-aminoetyl)-N-benzyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(2-metoxyphenyl)propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[3-(hydroxymetyl)phenyl]metyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(2-metylphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-hydroxy-2-phenylpropan-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2R)-1-hydroxy-2-phenylpropan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2S)-1-hydroxy-2-phenylpropan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(3-xyanophenyl)propan-2-yl]axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(1-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

N-[(1S)-2-amino-1-phenyletyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(1R)-5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(1S)-5-(hydroxymetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-{2-[1-(aminometyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl]-2-oxoetyl}-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[7-(hydroxymetyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2-flophenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-(hydroxymetyl)phenyl]etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[4-(etoxymetyl)phenyl]metyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(pyrimidin-5-yl)phenyl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(3-propoxyphenyl)metyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,6-diflophenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[5-flo-2-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(4-flo-3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[3-(ethanesulfonyl)phenyl]metyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(pyridin-4-yl)phenyl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[3-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3-flo-4-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(2-metyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(4-xyclopropylphenyl)metyl]axetamit

N-[(1R)-1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-metoxy-2-phenylpropan-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2-metoxy-5-metylphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(pyridin-3-yl)phenyl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[3-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,3-dimetylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[3-(1,3-thiazol-2-yl)phenyl]metyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[3-(1H-pyrol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-hydroxy-1-(4-metylphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(1H-pyrol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2-flophenyl)metyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,4-dimetylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(4-methanesulfonylphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(quinoxalin-6-yl)metyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(2-metylpropyl)phenyl]etyl}axetamit

N-[1-(4-tert-butylphenyl)etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(3-metoxyphenyl)propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,4-diflophenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3-xyanophenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[4-(hydroxymetyl)phenyl]metyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)etyl]axetamit

N-(1-{[1,1'-biphenyl]-4-yl}etyl)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3,4-diflophenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(3-flophenyl)metyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[4-(piperidin-1-yl)phenyl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,5-diflophenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(4-propoxyphenyl)metyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(3-metoxyphenyl)metyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{2-[3-(hydroxymetyl)phenyl]propan-2-yl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-(2-hydroxyetoxy)phenyl]etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-hydroxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{3-[(dimetylamino)metyl]phenyl}etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]etyl]axetamit

N-[(1R)-1-[3-(2-aminoetoxy)phenyl]etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-(diflometoxy)phenyl]-2-hydroxyetyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)propyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-{4-[(dimetylamino)metyl]phenyl}-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-phenylpropyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-metylphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(5-flo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)axetamit

N-(5-clo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(5-xyano-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(4-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-({4-[(thiophen-2-yl)metyl]phenyl}metyl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-phenylpyrolidin-3-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(3,5-diflophenyl)etyl]axetamit

N-[(1,3-benzothiazol-5-yl)metyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

2-(2-{10-azatrixyclo[6.3.1.02,7]dodeca-2,4,6-trien-10-yl}-2-oxoetyl)-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(2,3-diflophenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(2R)-3,3-dimetylbutan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-metyl-4-phenylbutan-2-yl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-(7-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)-2-oxoetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(4-propoxyphenyl)propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1-metyl-1H-indol-6-yl)metyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(4-propoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(pyridin-2-yl)propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{2-[4-(pyrimidin-2-yl)phenyl]propan-2-yl}axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-oxo-2-{5H,6H,7H,8H,9H-pyrimido[4,5-d]azepin-7-yl}etyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[3-(pyrimidin-2-yl)phenyl]metyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(4-metyl-1,3-thiazol-2-yl)propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(naphtalen-2-yl)metyl]axetamit

4-{[2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamido]metyl}-N-xyclopropylbenzamit

N-{[4-(azetidine-1-carbonyl)phenyl]metyl}-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(3,3,3-triflo-1-phenylpropyl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2,2,2-triflo-1-phenyletyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(pyridin-3-yl)propan-2-yl]axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-(2-oxo-2-{4-oxo-3H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-pyrimido[4,5-d]azepin-7-yl}etyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propan-2-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)propyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-etoxy-5-flophenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-(1,1-difloetyl)phenyl]-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-1-(3-etoxyphenyl)-2-hydroxypropyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxypropyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxypropyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(4-xyclopropoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

cis-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[2-(hydroxymetyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(4-flo-3-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-[3-(triflometyl)phenyl]propyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-3-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[3-(hydroxymetyl)-3-metylazetidin-1-yl]-2-oxoetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-phenyletyl]-N-metylaxetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylbutyl]axetamit

2-(6-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((1S,2S)-1-(3-etoxy-5-flophenyl)-2-hydroxypropyl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[3-(metoxymetyl)phenyl]etyl]axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-bis(2-metoxyetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

N-tert-butyl-2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metylaxetamit

2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-phenylxyclopropyl)axetamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-(2-hydroxyetyl)-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-metyl-N-(2-phenyletyl)axetamit

2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)axetamit

2-[1-(2-aminoetyl)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-tert-butyl-N-metylaxetamit

3-(2-aminoetyl)-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-[1-(2-aminoetyl)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-(2-phenylpropan-2-yl)axetamit

2-[1-(2-aminoetyl)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit

2-[(1S)-1-(2-aminoetyl)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-[(1R)-1-(2-aminoetyl)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-((S)-5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-metyl-3-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl)axetamit

2-((R)-5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-metyl-3-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl)axetamit

2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]axetamit

2-((R)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]axetamit

2-((S)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]axetamit

6-(5-clo-2-{[4-(dimetylamino)xyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

6-(5-clo-2-{[3-(hydroxymetyl)xyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(trans) 6-(5-clo-2-{[(3R,4S)-3-hydroxyoxan-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(Cis) 6-(5-clo-2-{[(3S,4S)-3-hydroxyoxan-4-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-2-[2-oxo-2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)etyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)etyl]axetamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-hydroxy-2-metylpropan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-3-(hydroxymetyl)xyclobutyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{2-[(2-phenylpropan-2-yl)oxy]etyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)axetamit

3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-[2-oxo-2-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)etyl]-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on

2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-6-[2-(1-metyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-yl)-2-oxoetyl]-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-5-on

2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-[3-(diflometoxy)phenyl]-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-6-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]axetamit

2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(3-etylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1R)-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(3-etoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-3-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-[3-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-[3-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-[3-(diflometoxy)phenyl]-2-hydroxyetyl]propanamit

2-[3-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1R)-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]axetamit

2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1R)-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-(diflometoxy)phenyl]-2-hydroxyetyl]axetamit

2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-phenyletyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(hydroxymetyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]butanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]butanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]propanamit

(2S)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-phenyletyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-(hydroxymetyl)phenyl]etyl]propanamit

(2R)- (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpropyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-etoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(4-flo-3-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-3-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R,3S)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]butanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-phenyletyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2S)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-4-hydroxy-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]butanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-Clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

2-(5-(5-clo-2-((oxan-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-(2-hydroxyetyl)-3-oxoisoindolin-2-yl)-N-((R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl)axetamit

(R)-2-(6-(5-clo-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)propanamit

(R)-2-(6-(5-clo-2-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(6-(dimetylamino)pyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl)propanamit

(2R)-2-[3-(5-clo-2-{[trans-4-hydroxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(1S,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-{1-[(1S)-2-hydroxy-1-phenyletyl]-2-oxopyrolidin-3-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-3-hydroxy-N-[1-(3-metylphenyl)xyclopropyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-N-[1-(3-metylphenyl)xyclopropyl]-propanamit

2-(1-benzyl-2-oxopyrolidin-3-yl)-6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-metoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-4-(dimetylamino)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]butanamit

2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-4-metoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]-2-(6-{5-metyl-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(6-xyclopropylpyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(6-xyclopropylpyridin-3-yl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-xyclopropylpyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]axetamit

N-[1-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)axetamit

(2R)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]-2-(6-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

(2R)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]-2-(6-{2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(quinolin-7-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{1-[5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]etyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(3,3-diflo-1-phenylpropyl)axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[4-(pyrimidin-5-yl)phenyl]etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[4-(pyrimidin-2-yl)phenyl]etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[4-(1-metylpiperidin-4-yl)phenyl]etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[4-(5-xyclopropylpyrimidin-2-yl)phenyl]etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{4-[4-(hydroxymetyl)pyrimidin-2-yl]phenyl}etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(3-metyloxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-metoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-2-oxopiperidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(pyridin-2-yl)xyclopropyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(pyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-xyclopentylpropanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-metylxyclopentyl)propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-5-oxopyrolidin-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(1-phenylpiperidin-3-yl)axetamit

(2R)-N-benzyl-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]-2-metylpropanamit(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-[2-(dimetylamino)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(phenylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)propyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-{3-[(dimetylamino)metyl]phenyl}-2-hydroxyetyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

1-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]xyclopropan-1-carboxamit

1-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]xyclopropan-1-carboxamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-{[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]metyl}axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(6-metoxypyridin-2-yl)metyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[1-(dimetylamino)-3-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-[2-(metylamino)etyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)propyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1,4-oxazepan-6-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-axetamidopyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1,1-dioxo-1λ6-thian-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(1-oxo-1λ4-thian-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

2-(5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1,1-dimetyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]-4-(metylamino)butanamit

2-(6-{5-clo-2-[(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(6-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(phenylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

(2S)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2S)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)-2-metylpropyl]axetamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-etyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[3-(triflometyl)phenyl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-1-(2-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxybutyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-2-metyl-1-(3-metylphenyl)propyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(1R,3R)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(dimetylamino)pyrimidin-4-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)-2-metylpropyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-2-metyl-1-(3-metylphenyl)propyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-clopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[3-(triflometyl)phenyl]etyl]propanamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(propan-2-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-1-(5-flo-6-metylpyridin-2-yl)-2-hydroxypropyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3,5-diflopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(4-clo-3-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-1-(5-flopyridin-2-yl)-2-hydroxypropyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-(morpholin-4-yl)phenyl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-flooxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-clopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)propyl]propanamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(xyclobutylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3,3-difloxyclobutyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3,5-diflophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[3-(triflometyl)phenyl]etyl]propanamit

2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S)-1-(2-etylphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-3-hydroxyxyclobutyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-3-hydroxyxyclobutyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[2-(pyrolidin-1-yl)pyridin-4-yl]etyl]propanamit

2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)butyl]axetamit

2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)butyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(morpholin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(5-metylthiophen-3-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]etyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(1-oxo-1λ5-pyridin-2-yl)etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(6-flopyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metylpyridin-2-yl)etyl]propanamit

2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylbutyl]axetamit

2-(5-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-clo-6-metylpyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]etyl]propanamit

(2S)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2S)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylbutyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1H-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyloxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(6-metoxypyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(metylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(hydroxymetyl)pyridin-4-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(diflometyl)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-N-[(1R)-1-[5-clo-2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2,5-diflophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-flo-2-metylphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-flo-2-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2S)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(dimetylamino)-5-flopyridin-4-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(dimetylamino)-5-flopyridin-4-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(dimetylamino)-6-metylpyridin-4-yl]etyl]propanamit

(2R)-N-[(1S)-1-[5-clo-2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[2-(dimetylamino)-5-flopyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpentyl]axetamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-phenylpentyl]propanamit

2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2R)-2,3-dihydroxy-1-phenylpropyl]axetamit

2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxybutyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-flooxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-xyano-5-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-{2-[etyl(metyl)amino]pyridin-4-yl}-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(4-clo-3-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[1-(1-phenylazetidin-3-yl)etyl]axetamit

2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2S)-2-xyclopropyl-2-hydroxy-1-phenyletyl]axetamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(3R,4R)-3,4-dihydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(3R,4R)-3,4-dihydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(morpholin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrimidin-4-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxybutyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(1,4-oxazepan-6-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(3-metylphenyl)etyl]axetamit

2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-[2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]axetamit

2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-(3,3,3-triflo-2-hydroxy-1-phenylpropyl)axetamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1S,2R)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-1-phenylpropyl]propanamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1R,2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-1-phenylpropyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2,3,5-triflophenyl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(morpholin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-metoxy-1-phenyletyl]axetamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)-3-flopyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxybutyl]axetamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[1-(3-flo-5-metylphenyl)-2-hydroxybutyl]propanamit

(2R)-2-{6-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl}-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-[2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]axetamit

2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-{imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl}etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-flo-6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[3-(dimetylamino)azetidin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(2R)-1-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)-1-oxopropan-2-yl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-N-[(1R)-1-[5-clo-2-(metylamino)pyridin-4-yl]etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(dimetylamino)-3-flopyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-flo-6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-N-[(1S)-1-[5-clo-2-(metylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

(2R)-N-[(1R)-1-[5-clo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{2-[(2-hydroxyetyl)(metyl)amino]pyridin-4-yl}etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(5-metylthiophen-3-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(thiomorpholin-4-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{2-[(3R)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]pyridin-4-yl}etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{2-[etyl(metyl)amino]pyridin-4-yl}etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-{5-clo-2-[etyl(metyl)amino]pyridin-4-yl}-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{2-[(3S)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]pyridin-4-yl}etyl]propanamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

2-[(1R)-5-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)etyl]-3-hydroxypropanamit

2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-(oxan-4-yl)propanamit

6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-2-[(2R)-1-(4-metylpiperazin-1-yl)-1-oxopropan-2-yl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

(2R)-N-[(1S)-1-[5-clo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[5-flo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-clo-6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-clo-6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-N-[(1S)-1-[5-clo-2-(etylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[5-flo-2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit

2-[(1R)-5-[5-clo-2-(metylamino)pyrimidin-4-yl]-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S,2S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxybutyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S,2S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)butyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]etyl]propanamit

(2S)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-flo-6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-{2-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]pyridin-4-yl}etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{2-[4-(dimetylamino)piperidin-1-yl]pyridin-4-yl}etyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-clo-6-(metylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]-5-flophenyl}etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-clophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-clo-5-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[5-flo-2-(metylamino)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[5-flo-2-(metylamino)pyridin-4-yl]etyl]propanamit

(2R)-N-[(1R)-1-[5-clo-2-(etylamino)pyridin-4-yl]etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit

2-[(1R)-5-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]axetamit

(2S)-N-[(1R)-1-[5-clo-2-(etylamino)pyridin-4-yl]etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]etyl]propanamit

(2R)-N-[(1R)-1-[5-clo-2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]etyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(6-metoxypyridin-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[(3R)-3-metylpiperazin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

2-(3-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S,2S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxybutyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyridin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(4-etylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

2-(3-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(3-etoxy-5-flophenyl)-2-hydroxyetyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[(3S)-3-metylpiperazin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-4-flo-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[2-(dimetylamino)etoxy]pyridin-2-yl}etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-etoxy-5-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]axetamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{3-flo-5-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]phenyl}etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)-3-flopyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2S)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(5-metyl-1,2-oxazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-clo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-clo-6-metoxypyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-clo-6-(morpholin-4-yl)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-N-[(1S)-1-[5-clo-2-(morpholin-4-yl)pyridin-4-yl]-2-hydroxyetyl]-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-{3-[2-(dimetylamino)etoxy]-5-flophenyl}-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-clo-6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-clo-5-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(4-clo-3-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(etylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(etylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-hydroxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-metyl-1,2-oxazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-metyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-[3-flo-5-trideuterometoxyphenyl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(3-metyl-1,2-thiazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-flo-5-trideuterometoxyphenyl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-etoxy-5-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-etoxy-5-flophenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-clo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-flo-2-metoxypyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(5-clo-2-metoxypyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(1R,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(1S,3S)-3-hydroxyxyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-clo-6-(etylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(etylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{3-[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]phenyl}etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-{6-[(3S)-3,4-dimetylpiperazin-1-yl]pyridin-2-yl}-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(3R)-1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(3S)-1-metyl-6-oxopiperidin-3-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-clo-6-(metylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[3-clo-6-(metylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(6-metoxypyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-{6-[(3R)-3,4-dimetylpiperazin-1-yl]pyridin-2-yl}-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-hydroxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-clo-6-(etylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-{6-[4-(propan-2-yl)piperazin-1-yl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(2-etoxypyridin-4-yl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(6-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]-2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(etylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]-2-(6-{2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[cis-3-metoxyxyclobutyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-hydroxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-metoxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[trans-4-hydroxyxyclohexyl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit

(2R)-2-[6-(5-clo-2-{[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(3-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-5-oxo-5H,6H,7H-pyrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(etylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]-2-(6-{2-[(2-metoxypyridin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

(2R)-N-[(1S)-1-[6-(dimetylamino)pyridin-2-yl]-2-hydroxyetyl]-2-(6-{2-[(2-metylpyrimidin-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxetan-3-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(etylamino)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metyl-2-oxopiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-{6-[(metylamino)metyl]pyridin-2-yl}etyl]propanamit và

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[6-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit

hoặc muối dược dụng của nó.

10. Hợp chất được chọn từ:

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit;

(2R)-2-(6-{5-Clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-(2-metoxypyridin-4-yl)etyl]propanamit;

(R)-2-(6-(5-clo-2-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)propanamit;

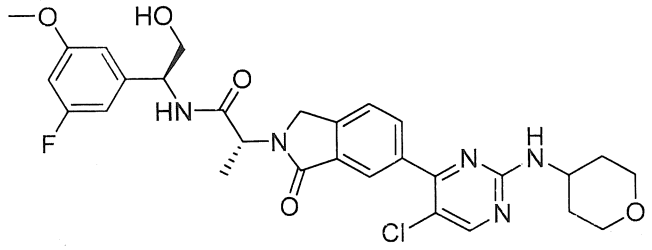
(R)-2-(6-(5-clo-2-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-1-oxoisoindolin-2-yl)-N-((S)-1-(6-(dimetylamino)pyridin-2-yl)-2-hydroxyetyl)propanamit;

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-2-hydroxy-1-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-2-yl]etyl]propanamit;

(2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1R)-1-[3-flo-5-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]etyl]propanamit; và

muối dược dụng của nó.

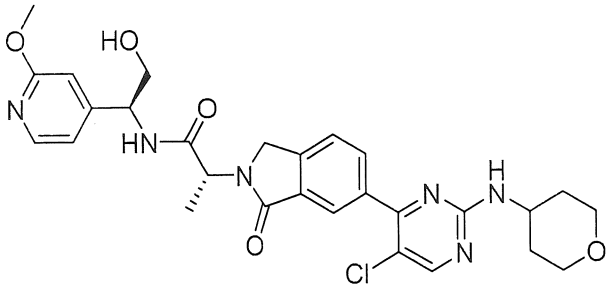
11. Hợp chất có công thức sau:



hoặc muối dược dụng của nó.

12. Hợp chất là (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-N-[(1S)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl]propanamit.

13. Hợp chất có công thức sau:



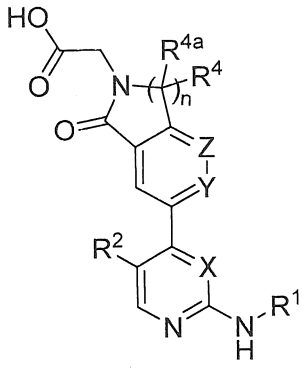
hoặc muối dược dụng của nó.

14. Dược phẩm chứa hợp chất như được định nghĩa theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 hoặc muối dược dụng hoặc chất hỗ biến của nó và tá dược dược dụng.

15. Dược phẩm theo điểm 14, dược phẩm này phù hợp để dùng qua đường miệng.

16. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (2) và các công thức con của nó như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 và 10 đến 13, phương pháp này bao gồm:

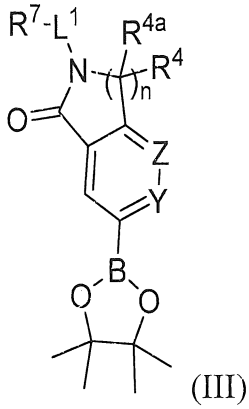
(a) (i) cho hợp chất có công thức (II):



(II)

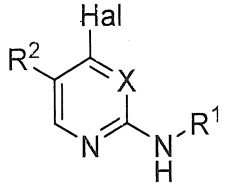
phản ứng với hợp chất có công thức HNR^8R^9 trong các điều kiện tạo amit; hoặc

(ii) cho hợp chất có công thức (III):



(III)

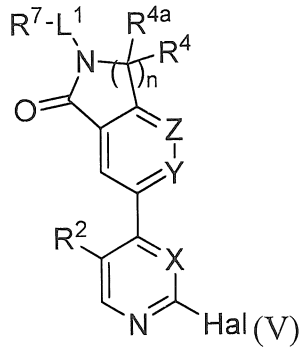
phản ứng với hợp chất có công thức (IV):



(IV)

với sự có mặt của chất xúc tác paladi, trong đó Hal là nhóm dời chuyển thích hợp như halogenua; hoặc

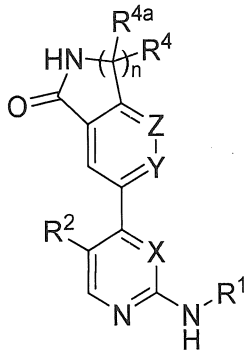
(iii) cho hợp chất có công thức (V):



(V)

trong đó Hal là nhóm dời chuyển thích hợp như halogenua, phản ứng với hợp chất có công thức R^1NH_2; hoặc

(iv) cho hợp chất có công thức (VI):



(VI)

phản ứng với hợp chất có công thức R^7L^1-J, trong đó J là nhóm dời chuyển thích hợp; và/hoặc

(b) khử bảo vệ dẫn xuất được bảo vệ của hợp chất có công thức (2) và công thức con của nó; và/hoặc

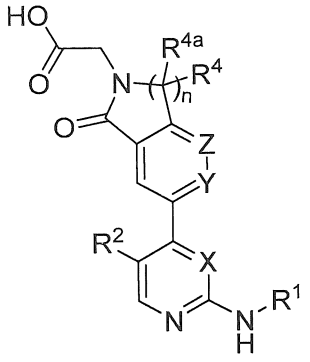
(c) chuyển hóa lẫn nhau hợp chất có công thức (2) và công thức con của nó hoặc dẫn xuất được bảo vệ của nó thành hợp chất khác có công thức (2),và công thức con của nó hoặc dẫn xuất được bảo vệ của nó; và

(d) tùy ý tạo thành muối dược dụng của hợp chất có công thức (2) và công thức con của nó;

trong đó R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, n, L^1 và Z là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 và trong đó R^{4a} là hydro, X là N và Y là CH.

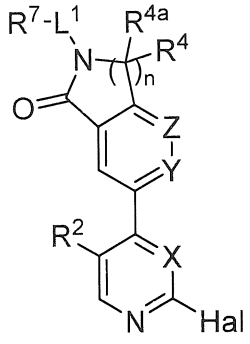
17. Hợp chất được chọn từ hợp chất có:

(i) công thức (II):



(II);

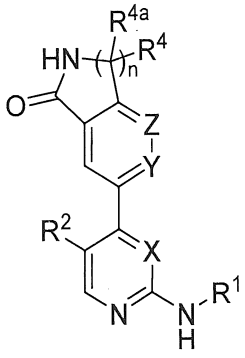
(ii) công thức (V):



(V)

trong đó, Hal là nhóm dời chuyển thích hợp như halogenua; hoặc

(iii) công thức (VI):

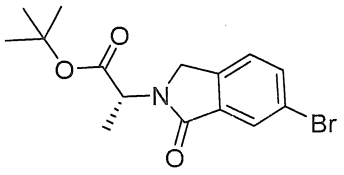


(VI);

trong đó, R^1, R^2, R^4, R^7, L^1 và Z là như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 và trong đó R^{4a} là hydro, X là N, Y là CH.

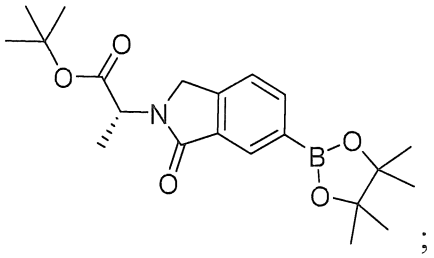
18. Hợp chất được chọn từ:

(i) (R)-tert-butyl 2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-yl)propanoat có công thức:



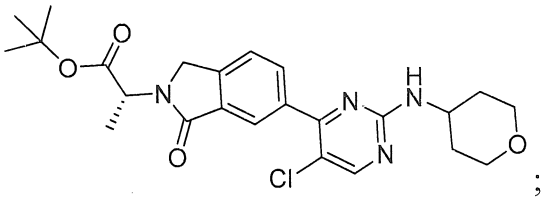
;

(ii) tert-butyl (2R)-2-[1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl]propanoat có công thức:



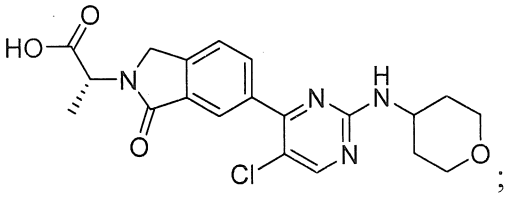
;

(iii) tert-butyl (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanoat có công thức:



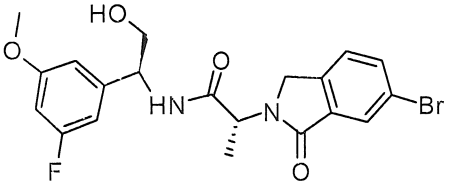
;

(iv) (2R)-2-(6-{5-clo-2-[(oxan-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl}-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)propanoic axit có công thức:



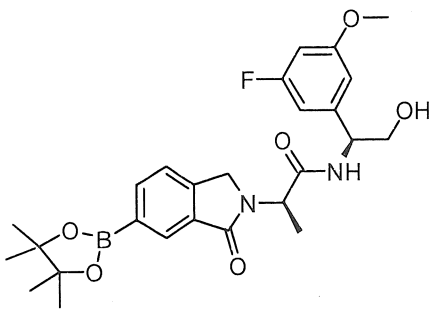
;

(v) (*R*)-2-(6-bromo-1-oxoisoindolin-2-yl)-*N*-((*S*)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)propanamit có công thức:



; và

(vi) (*R*)-*N*-((*S*)-1-(3-flo-5-metoxyphenyl)-2-hydroxyetyl)-2-(1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-yl)propanamit có công thức:



19. Chế phẩm kết hợp chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 , hoặc muối dược dụng của nó và chất trị liệu khác.

20. Chế phẩm kết hợp theo điểm 19, trong đó chất trị liệu khác là chất chống ung thư.

21. Chế phẩm kết hợp theo điểm 19, trong đó chất trị liệu được chọn từ:

(i) chất ức chế kinaza, hoặc

(ii) các thuốc hướng đích con đường ubiquitin-proteasom; hoặc

(iii) các chất điều hòa chất đối kháng sự chết tế bào; hoặc

(iv) chất ức chế AND metyl transferaza.

22. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, hoặc muối dược dụng của nó, cùng với chất mang dược dụng và một hoặc nhiều chất trị liệu khác.

23. Dược phẩm theo điểm 22, trong đó một hoặc nhiều chất trị liệu khác là chất chống ung thư.